

habilitiert am:
2. Juli 1987

Aus dem Zentrum der Anaesthesiologie und Wiederbelebung
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Dudziak)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN DER HÄMODYNAMIK
UND DES SAUERSTOFFTRANSPORTS MIT EINER NEUEN
STROMAFREIEN HÄMOGLOBINLÖSUNG ("nhpa")

Habilitationsschrift
für das Fach Anaesthesiologie

dem Fachbereich Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Gerhard Klein
Frankfurt am Main

1985

Nur f. d. Lesesaal

SDq 014 / 783

Senckenbergische Bibliothek
Frankfurt a. Main

Abstract

KLEIN, GERHARD

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN DER HÄMODYNAMIK UND DES SAUERSTOFFTRANSPORTS MIT EINER NEUEN STROMAFREIEN HÄMOGLOBINLÖSUNG ("nhpa")

Unter den Bedingungen der extremen isovolämen Hämodilution wurden die Fähigkeiten einer neuen 8,5%igen vernetzten stromafreien Hämoglobinlösung vom Typ "nhpa" insbesondere bezüglich Oxygenierung und O_2 -Transport untersucht. Es wurde ferner anhand diverser klinisch-chemischer Parameter die allgemeine Verträglichkeit dieses sauerstofftransportierenden Kolloids beobachtet. Wichtige hämodynamische Meßgrößen wurden ebenfalls ermittelt. Diese Untersuchungen erfolgten im Vergleich zu einem Kollektiv, welches mit einem konventionellen Plasmasubstitut (5%ige Humanalbumin-Lösung) identisch hämodiluiert wurde.

Nach unseren Ergebnissen liegt mit "nhpa" ein Kolloid vor, welches qualitativ und quantitativ Sauerstoff transportiert und diesen unter physiologischen Bedingungen auch an die Gewebe abgibt. Dies geschieht bei auffallender hämodynamischer Stabilität selbst bei extremen Dilutionsgraden. Bezüglich molarer O_2 -Beladung sowie O_2 -Affinität scheint das natürliche intraerythrozytäre Hämoglobin dem "nhpa" jedoch überlegen zu sein. Die intravasale Halbwertszeit liegt mit ca. 20 Stunden in einem akzeptablen Bereich. Untersuchungen wichtiger Stoffwechselparameter sowie der Nierenfunktion sprechen für eine zufriedenstellende Verträglichkeit von "nhpa" unter den von uns gewählten Bedingungen. Damit scheint ein vielversprechendes O_2 -transportierendes Kolloid auf der Basis von stromafreiem Hämoglobin zur Verfügung zu stehen, welches sofort, d.h. ohne Blutgruppen-Bestimmung und quantitativ ausreichend verfügbar wäre.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Fragestellung	2
1.2. Sauerstofftransportmechanismen im Blut	3
1.3. Entwicklung O ₂ -transportierender Kolloide	7
1.4. Die neue stromafreie Hämoglobinlösung vom Typ "nhpa"	13
2. METHODIK	
2.1. Untersuchungsablauf	15
2.2. Gliederung der Studie	16
2.3. Kollektive und Austauschdaten	19
2.4. Auswertung und graphische Darstellung	20
3. ERGEBNISSE	
3.1. Dilution	21
3.2. Hämodynamik	22
3.3. O ₂ -Transport und O ₂ -Austausch	27
3.4. Langzeit-Verlauf der Blutkonzentrationen von Hämoglobin in beiden Kollektiven und Serum-Eliminationskinetik von "nhpa"	39
3.5. Stoffwechseluntersuchungen	44
3.6. Untersuchungen zur Nierenfunktion	46

4. DISKUSSION	Seite
4.1. Sauerstofftransport	52
4.2. Hämodynamik	63
4.3. Zur intravasalen Verweildauer von "nhpa"	72
4.4. Stoffwechseluntersuchungen	75
4.5. Nierenfunktion	77
5. ZUSAMMENFASSUNG	81
6. LITERATURVERZEICHNIS	86
7. ANHANG	
7.1. Abbildungen	106
7.2. Tabellen	134
7.3. Verwendete Abkürzungen	172
7.4. Formeln	173

1. EINLEITUNG

Das primäre Ziel jeglicher therapeutischer Bemühungen um die Behebung einer Hypovolämie bzw. Hämorrhagie besteht in der frühzeitigen Zufuhr ausreichender Mengen von volumenwirksamen Infusionslösungen. Wenngleich die Ansichten darüber differieren, ob kolloidale Ersatzmittel oder Elektrolytlösungen primär zugeführt werden sollen, so besteht doch Einigkeit in dem Bemühen, intravasale Flüssigkeitsverluste so rasch wie möglich zu beseitigen. Dadurch wird nicht nur der Volumenverlust behoben, sondern durch das ausreichende intravasale Flüssigkeitsvolumen ein zufriedenstellender Perfusionsdruck erreicht. So ist es also unabdingbar, primär den Volumenmangel zu beseitigen, da nur so ein ausreichendes Herzzeitvolumen und damit eine Gewebepерfusion wieder hergestellt werden kann. Bei ausgedehntem Blutverlust wird aber bei fortbestehender Blutung bzw. infolge Volumenzufuhr und Verdünnung des Restblutes mit der Zeit nicht mehr nur die Hypovolämie, sondern der Mangel an Sauerstoff-Trägern bedeutsam. Selbst bei isovolämer Hämodilution - d.h. sogar ohne Volumenmangel - nimmt die O_2 -Transportkapazität (in ml O_2 /min) unterhalb eines Hämatokrit-Wertes von 25% steil ab, bei einem Hämatokrit um 10% ist gar das Überleben bei organisch völlig Gesunden gefährdet. Diese Gefahr droht jetzt jedoch nicht etwa von seiten der Minderperfusion aufgrund fehlenden Perfusionsdruckes und damit der Hypovolämie, sondern vielmehr von seiten eines Sauerstoffmangels aufgrund eines unzureichenden O_2 -Angebotes bei fehlenden O_2 -Trägern (= Hämoglobin).

Die Entwicklung O_2 -transportierender Volumenersatzmittel dient dem Ziel, ein Plasmasubstitut zu finden, welches zusätzlich noch O_2 -transportierende Eigenschaften besitzt. Durch solche Infusionslösungen werden aber künftig die Transfusionen von Blut nicht überflüssig werden. Man wird im Gegenteil nach Überwinden der Akutphase einer lebensbedrohlichen Blutung weiterhin eine Hämotherapie mit Blut bzw. Blutbestandteilen durchführen müssen. Die massive

Blutsubstitution in der Akutphase nach schweren Blutverlusten (insbesondere beim Massenanfall von Schwerverletzten) ist heute noch durch folgende Gegebenheiten kompliziert: in kürzester Zeit Bereitstellung von geeigneten Blutkonserven in großer Anzahl, Bestimmung der Blutgruppen, relativ zeitaufwendige komplette Austestung der Blutkonserven. Durch Verzicht auf gruppengleiches (z.B. Blutgruppe "O rh neg" als "Universalspender") oder adäquat gekreuztes Blut (z.B. "gruppengleich ungekreuzt" oder im "Schnelltest" gekreuzt), muß man heute in solchen Notsituationen erhebliche immunologische Risiken für den Patienten eingehen. Ferner besteht insbesondere bei unzureichend untersuchten Blutkonserven (z.B. "Warmblut" oder "Frischblut") ein nicht unerhebliches Infektionsrisiko (z.B. Hepatitis, AIDS). Ferner ist zu bedenken, daß gerade bei Patienten mit selteneren Blutgruppen (z.B. "B rh neg") nach Überwindung der akuten Schockphase und nach primärer chirurgischer Blutstillung für die sich daran anschließende Phase der definitiven Wundversorgung die kompatiblen Blutkonserven häufig verbraucht sind. In solchen Situationen mit extremen Blutverlusten fehlt bis dato eine Substitutionslösung, die neben einer primär wichtigen Behebung der Hypovolämie auch einen Ersatz mit O_2 -Trägern sofort und quantitativ ausreichend gewährleistet, ohne selbst über eine antigene, toxische oder infektiöse Eigenschaft zu verfügen.

1.1. Fragestellung

Wir untersuchten im Tierexperiment vergleichend die Auswirkungen einer isovolämen Hämodilution mit zwei verschiedenen kolloidalen Lösungen. Eine Gruppe von Tieren wurde mit einer Humanalbuminlösung 5% (HA 5) diluiert, die andere Gruppe mit einer stromafreien Hämoglobinlösung vom Typ "nhpa" 8,5% (Versuchspräparat der Firma BIOTEST Pharma, Frankfurt).

Als Versuchsaufbau wählten wir die extreme isovoläme Hämodilution (Hämatokrit unter 10%) beim splenektomierten Hund in drei Schritten (I, II, III) á 25 ml/kg Blutentzug und

sofortigem Ersatz mit "nhpa" bzw. "HA 5" unter Gewährung von Isovolämie, einer inspiratorischen O_2 -Konzentration von 33%, kontrollierter Normoventilation und Temperaturkonstanz.

Unsere Fragestellung lautete:

1. In welchem Ausmaß nimmt "nhpa" in vivo an Oxygenation der Gewebe, O_2 -Transport und peripherem O_2 -Austausch teil?
2. Wie verändern sich hämodynamische Parameter in beiden Gruppen während der extremen Hämodilution?
3. Wie lange beträgt die intravasale Halbwertszeit von "nhpa"?
4. Wie verändern sich klinisch wichtige laborchemische Parameter in beiden Gruppen?
5. Wird die Niere akut funktionell beeinträchtigt?

1.2. Sauerstofftransportmechanismen im Blut

Das Ziel des Sauerstofftransportes zum Gewebe ist es, die Mitochondrien ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Der dazu notwendige O_2 -Partialdruck (pO_2) liegt im Bereich von etwa 5-20 mmHg, d.h. dieser pO_2 -Gradient ist zwischen der Kapillare und dem Mitochondrium mindestens erforderlich, um aerobe Stoffwechselvorgänge ablaufen zu lassen. Daher treten in vielen Geweben in der Regel dann ernsthafte Störungen des Stoffwechsels auf, wenn der venöse pO_2 unter 20 mmHg abfällt. Niedrigere venöse pO_2 -Werte können ohne dauerhaften Schaden nur von Geweben für einen begrenzten Zeitraum toleriert werden, welche auch zu anaeroben Stoffwechselvorgängen befähigt sind (z.B. Muskulatur).

Die einzelnen Komponenten des O_2 -Transports bestehen im wesentlichen in Mechanismen, die zum einen für die Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff verantwortlich sind und solchen, welche den Sauerstoff mit ausreichend hohem pO_2 -Gradienten zum Gewebe transportieren. Die treibende Kraft für den O_2 -Austausch im Gewebe stellt der pO_2 -Gradient dar. Die Menge des für die Gewebe verfügbaren Sauerstoffs wird

neben dem pO_2 insbesondere durch den Hämoglobin-Gehalt und die Durchblutungsmenge determiniert. Für den Gesamtorganismus ist also die Verknüpfung des Herzzeitvolumens (HZV in ml/min) mit dem arteriellen O_2 -Gehalt (C_aO_2 in Vol%) für die Gesamtmenge an verfügbarem Sauerstoff maßgebend.

Als akute Regulationsmechanismen des Sauerstofftransports stehen prinzipiell zur Verfügung:

- a) Atmung
- b) Herzzeitvolumen (HZV)
- c) verfügbare O_2 -Menge
- d) O_2 -Affinität des Hämoglobins

ad a) Die physiologische Regulation der Atmung erfolgt primär über den CO_2 -Partialdruck (pCO_2) und den pH-Wert. Eine Steigerung des Atemminutenvolumens bei gleichbleibender inspiratorischer O_2 -Konzentration hat aber nahezu keine Auswirkungen auf den pO_2 des arteriellen Blutes (p_aO_2). Wenngleich im Falle einer schweren Hypoxämie (p_aO_2 unter 50 mmHg) auch Chemorezeptoren in A.carotis und im Aortenbogen reagieren (COMROE 1968), kommt dennoch der Atmung als akutem Regelmechanismus bei O_2 -Mangel keine Bedeutung zu.

ad b) Das Herzzeitvolumen (HZV) reagiert direkt auf geringe Veränderungen des pO_2 oder des O_2 -Gehaltes des arteriellen Blutes nur wenig. In der Regel kommt es über eine Steigerung der Aktivität des Sympathikus (z.B. bei Hypovolämie) zu einer Zunahme des HZV, verbunden mit einer Umverteilung der regionalen Durchblutung (ABBOUD et al 1976). Bei höhergradiger Hypoxämie bzw. Hypovolämie nimmt dann z.T. infolge direkter Sympathikuswirkung der Arterioltonus im großen und kleinen Kreislauf zu. Dies geschieht insbesondere in Bezirken mit geringerem O_2 -Bedarf wie z.B. Haut und Muskulatur. Im Rahmen der Umverteilung der Perfusion kann eine Abnahme des HZV um ca. 30% kompensiert werden, bzw. die O_2 -Utilisation um ca. 50% gesteigert werden (BRYAN-BROWN 1980). Somit steht uns also durch Veränderungen des HZV und regionaler Verteilung der Durchblutung

ein akut und profund wirksamer Regelmechanismus bei O_2 -Mangel zur Verfügung.

- ad c) Der Hb-Gehalt und damit auch der Hämatokrit (Hkt) stehen in enger Beziehung zur Viskosität des Blutes. Über eine Verminderung der Viskosität bei isovolämer Hämodilution kommt es zu einer Reduktion der Widerstände im arteriellen Schenkel und dadurch zu einer Abnahme der Herzarbeit. Ferner kommt es durch die verminderte Viskosität zu einem vermehrten venösen Rückstrom mit daraus resultierender Zunahme des HZV. Dies wiederum führt bei einer Abnahme des Hkt während Isovolämie zu einer initialen Zunahme des verfügbaren O_2 , da bis zu einem Hkt von etwa 25% die HZV-Zunahme stärker ist als dies der Reduktion der O_2 -Träger entsprechen würde (SUNDER-PLASSMANN et al 1976, MESSMER et al 1972, 1973, 1974, 1975). Wie bereits eingangs erwähnt, kann aber unterhalb eines Hkt von etwa 20% die verfügbare O_2 -Menge nicht mehr über eine HZV-Steigerung kompensiert werden; die Menge des angebotenen O_2 nimmt deshalb in diesem Bereich steil ab. Diese o.g. Veränderungen bei den gegebenen Hkt-Werten gelten aber nur für die Isovolämie. Bei gleichzeitig bestehender Hypovolämie ist mit einer Abnahme der verfügbaren O_2 -Menge bereits bei höheren Hkt-Werten zu rechnen. Bei einem akuten O_2 -Mangel kann der Organismus weder den Hb-Gehalt noch den Hkt den Erfordernissen sofort anpassen.
- ad d) Die O_2 -Affinität wird determiniert durch den Halbsättigungsdruck P_{50} des Hämoglobins. Der P_{50} gibt denjenigen pO_2 an, bei dem 50% des Hämoglobins mit O_2 gesättigt ist. Unter normalen Verhältnissen beträgt der menschliche P_{50} etwa 25-27 mmHg. Eine Zunahme des P_{50} bedeutet eine geringere O_2 -Affinität des Hämoglobins und umgekehrt. Steigt der P_{50} , so kann bei gegebenem pO_2 -Gradienten das Blut stärker entsättigt werden, woraus eine Zunahme der freigesetzten O_2 -Menge resultiert. Eine solche Zunahme des P_{50} erfolgt bei pH-Abnahme, Temperatur-Anstieg, pCO_2 -Anstieg, sowie bei einer Zunahme des 2,3-Diphosphoglycerates (2,3-DPG).

2,3-DPG ist ein intraerythrozytärer Effektor des Hämoglobins, der dessen Affinität zu O_2 beeinflusst. Diese o.g. Veränderungen sollen die in der gegebenen Situation physiologisch sinnvolle Lage und Position der Oxyhämoglobin-Dissoziationskurve bewirken. So paßt sich also der Organismus veränderten O_2 -Verhältnissen sehr sinnvoll an. Veränderungen der Affinität des O_2 zum Hämoglobin können akut bedeutsam werden und die Menge an verfügbarem Sauerstoff quantitativ stark verändern

Wie bereits erwähnt, ist es zur quantitativen Beurteilung der Organoxygenation erforderlich, die beiden Komponenten "Durchblutung" und " O_2 -Gehalt des arteriellen Blutes" zu verknüpfen. Für den O_2 -Gehalt des Blutes sind im wesentlichen die chemische Bindung von Sauerstoff an das Hämoglobin sowie die physikalische Lösung von O_2 im Plasma verantwortlich. Unter normalen atmosphärischen Bedingungen des pO_2 (etwa 140 mmHg) stellt bei normaler Hb-Menge die chemische Bindung von O_2 mehr als das 50-fache der physikalisch gelösten Menge dar. Zum Verständnis dieses Sachverhaltes ist die Kenntnis zweier Zahlen von Bedeutung:

HÜFNER sche Zahl: 1 g Hb bindet max. 1,36 ml O_2 (STPD)

BUNSEN scher Löslichkeitskoeffizient für Sauerstoff:

$$0,0031 \text{ ml } O_2 / \text{mmHg } pO_2 \times 100 \text{ ml (STPD)}$$

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (in Vol%) ist also bei Normoxie in erster Linie abhängig vom Hb-Gehalt bzw. dem Hkt des Blutes. Der physikalisch gelöste Anteil wird erst unter hyperbaren Bedingungen relevant und ist direkt proportional dem O_2 -Partialdruck.

1.3. Entwicklung O₂-transportierender Kolloide

Entsprechend den beiden O₂-Transportmöglichkeiten (chem. Bindung an Hämoglobin und physikal. Lösung im Plasma) ging auch die Entwicklung O₂-transportierender Kolloide zwei verschiedene Wege:

- a) physikalische Lösung von O₂ in Fluorocarbonen und
- b) chemische Bindung von O₂ an stromafreies Hämoglobin

1.3.1. Fluorocarbone

Fluorocarbone sind synthetische, wasserunlösliche, chemisch und biologisch weitgehend inerte Verbindungen aus Kohlenstoff und Fluor (Übersicht bei SCHNOY et al 1979 und bei NAITO et al 1978). Sie werden aus Kohlenwasserstoffen gewonnen, indem alle Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt werden. Die so gewonnenen Verbindungen enthalten in geringer Menge jedoch auch Heteroatome (O,N), so daß man korrekterweise von "Perfluorverbindungen" (PFV) sprechen sollte. Diese PFV zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine außerordentlich gute Löslichkeit für Sauerstoff besitzen (CLARK et al 1966). Da die PFV wasserunlöslich sind, müssen sie mittels spezieller Emulgatoren in Emulsionen übergeführt werden. Die PFV werden im retikulo-endothelialen System (RES) "inert" gespeichert und weit überwiegend über die Lunge ausgeschieden ("abgeatmet"). Ein kleiner Teil gelangt auch über Galle und Haut zur Ausscheidung (GEYER 1975). In wieweit eine "inerte" Speicherung zur Funktionseinbuße eines Organs führt, bleibt derzeit noch offen.

Hinsichtlich der intrakorporalen Verweildauer verhalten sich die PFV sehr unterschiedlich: Perfluorotributylamin bleibt 895 Tage, Perfluorotripropylamin 65 Tage und Perfluorodecalin 7 Tage im Körper (NAITO und YOKOYAMA 1978). Die Eliminationsgeschwindigkeit ist abhängig von der Art der PFV, der verabreichten Menge, der Partikelgröße und der untersuchten Tierspezies. Etwa 20 verschiedene PFV sind bisher tierexperimentell untersucht worden, doch ist ein direkter Vergleich der Untersuchungsergebnisse dadurch erschwert, daß verschiedene PFV-Lösungen, Emulgatoren und

Emulsionsverfahren benutzt wurden. Zur besseren Vergleichbarkeit der verwandten PFV stehen heute standardisierte Emulsionen zur Verfügung: Fluosol 43 (FC 43) zur Organperfusion und Fluosol DA 20% (FDA 20) als Infusionslösung. Im weiteren soll nur noch über FDA 20 berichtet werden, da FC 43 über eine zu lange Halbwertszeit verfügt. Die Stammlösung von FDA 20 wird tiefgefroren gelagert und unmittelbar vor Anwendung aufgetaut, anschließend müssen Elektrolyte und Hydroxyäthylstärke (HES) zugeführt werden. Die so hergestellte milchig trübe Emulsion kann als Volumenersatzmittel und wie noch weiter zu zeigen ist, mit Einschränkungen als Sauerstoffträger verwandt werden. Damit FDA 20 als quantitativ bedeutsamer Sauerstoffträger funktioniert, ist jedoch eine inspiratorische O_2 -Konzentration von ca. 90-100% erforderlich. Dies ergibt sich zwingend aus der rein physikalischen Lösung von Sauerstoff in dieser Flüssigkeit und damit der direkten Abhängigkeit des O_2 -Gehaltes vom arteriellen pO_2 . Tierexperimentelle Untersuchungen, die sich mit der Überlebensrate bei nahezu totalen Austauschtransfusionen beschäftigt haben, ergaben lediglich unterhalb eines Hkt von 5-7% eine Überlegenheit von FDA 20 gegenüber konventionellen kolloidalen Lösungen (MATSUMOTO et al 1977). Untersuchungen des Gasaustausches und des O_2 -Transports bei Hunden (OKADA et al 1977) zeigten bei Dilutionen mit HES bzw. FDA 20 bis Hämatokrit 18% keinen Unterschied im O_2 -Gehalt zwischen beiden Gruppen. Untersuchungen an Schweinen (HIRLINGER et al 1982) zeigten beim Ersatz von ca. 20% des Blutvolumens mit FDA 20 eine ausgeprägte respiratorische Azidose mit metabolischer Gegenregulation und teilweise verlegte Lungenkapillaren (durch die mit Fluosolpartikeln beladenen Makrophagen). Im Schockmodell am Kaninchen (NAITO et al 1977) läßt sich bei extremen Schockzuständen (Blutdruck 40 mmHg für 60 min bei Hkt 5%) eine Überlegenheit von FDA 20 über HES und Dextran 70 feststellen, insbesondere was

Sauerstoffversorgung und Überlebenszeit betrifft. Zu bemerken ist noch, daß selbst im Tierversuch anaphylaktoide Reaktionen auftraten (MAKI et al 1972), wobei deren Ursache nicht voll geklärt worden ist (Charge? Emulgator? Antigen?).

Bei einer Bewertung von FDA 20 bezüglich seines Einsatzes bei schweren Hämorrhagien ist zu berücksichtigen, daß lediglich ab einem Hämatokrit von 15% die O_2 -transportierende Eigenschaft als Vorteil gegenüber konventionellen kolloidalen Lösungen zum Tragen kommt. Dabei ist zugleich zu berücksichtigen, daß zur Erzielung eines ausreichenden arteriellen O_2 -Gehaltes eine inspiratorische O_2 -Konzentration von nahezu 100% erforderlich ist. Hierbei ergibt sich bei längerfristiger Anwendung zusätzlich das Problem der Sauerstofftoxizität. Der zeitraubende Aufwand, die tiefgefrorene Emulsion aufzutauen, sowie die Notwendigkeit des Zusatzes von anderen Lösungen (HES) dürften diese PFV zum Soforteinsatz als wenig praktikabel erscheinen lassen. Die bereits beschriebene langfristige Speicherung im RES bei fehlendem Abbau bedarf ebenfalls einer weiteren Klärung.

1.3.2. Stromafreie Hämoglobinlösungen (SFH)

Wie bereits erwähnt, ist unter normalen atmosphärischen pO_2 -Bedingungen (100-140 mmHg) sowie bei normalem Hämoglobin-Gehalt des Blutes (12-15 g%) die Quantität des chemisch gebundenen Sauerstoffs an Hämoglobin etwa 50 mal größer als die physikalisch gelöste Sauerstoffmenge, d.h. etwa 50 mal mehr Sauerstoff wird chemisch gebunden als physikalisch gelöst transportiert. Die Bedeutung des korpuskulären Einschlusses des Hämoglobins in den Erythrozyten und die Bedeutung des als Effektor dienenden 2,3-DPG für die O_2 -Affinität des Hämoglobins wurden erst in den 60er Jahren geklärt. Zu dieser Zeit wurden auch erste Versuche mit einer stromafreien Hämoglobin-Lösung (SFH) durchgeführt (RABINER et al 1967).

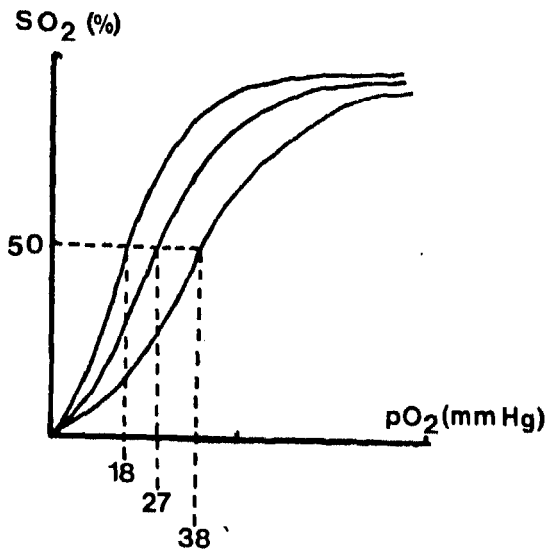
Während das natürliche intraerythrozytäre Hämoglobin aufgrund seines 2,3-DPG-Gehaltes einen Halbsättigungsdruck P_{50} zwischen 25 und 27 mmHg aufweist, betrug der P_{50} der ersten stromafreien Hämoglobin-Lösung nur etwa 12-17 mmHg. Diese Zunahme der Sauerstoff-Affinität von SFH war bedingt durch eine deutliche Linksverschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve. Der Nachteil einer solchen extremen Linksverschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve für die Sauerstoffabgabe an das Gewebe liegt auf der Hand. Lediglich bei niedrigen venösen pO_2 -Werten wird Sauerstoff von einer solchen Lösung quantitativ bedeutsam abgegeben. An der prinzipiellen Fähigkeit von SFH-Lösungen, Sauerstoff zu binden, bestand allerdings von Anfang an kein Zweifel.

Die intravasale Halbwertszeit wurde von verschiedenen Untersucherguppen mit ca. 100 min angegeben. Diese kurze Verweildauer führte im Tierexperiment zu einer Hypovolämie mit Blutdruckabfall in der zweiten Stunde nach Gabe von SFH (SUNDER-PLASSMANN et al 1975). Als Auffälligkeiten wurden insbesondere Anstiege des arteriellen Mitteldruckes bei gleichbleibendem bzw. abnehmendem Herzminutenvolumen beschrieben; dieses hatte wiederum eine Zunahme des errechneten peripheren Widerstandes zur Folge (UNSELD 1974, MOSS et al 1976).

Die oben beschriebenen Nachteile wie kurze intravasale Verweildauer und hohe Sauerstoffaffinität der ersten stromafreien Hämoglobin-Lösungen führten zu weiteren Untersuchungen mit dem Ziel, diese Lösung zu verbessern. Zunächst war es erforderlich, die Sauerstoffaffinität der des intraerythrozytären Hämoglobins anzugleichen. In zweiter Linie mußte die intravasale Verweildauer verlängert werden. BENESCH und Mitarbeiter (1969) führten das Pyridoxalphosphat als Indikator des Bindungssitzes für 2,3-DPG ein. Dieses pyridoxalierte Hämoglobin zeigte eine deutlich niedrigere Sauerstoffaffinität als das DPG-freie Hämoglobin. Die Sauerstoffdissoziationskurve wurde wieder nach rechts verschoben und zeigte mit 32 mmHg einen sehr hohen Halbsättigungsdruck P_{50} . Dieses Präparat wurde als

"Super-Hämoglobin" zur isolierten Organ- bzw. Extremitätenperfusion verwandt (OTTERMANN 1980, ELERT et al 1979, 1980, 1981; STEINAU et al 1980).

Die nun folgende Abbildung zeigt die Abhängigkeit des P_{50} von der Lage der O_2 -Dissoziationskurve und trägt somit zum Verständnis der o.g. Ausführungen bei.



Die Abhängigkeit des P_{50} von der Lage der O_2 -Dissoziationskurve

Der nächste Schritt bestand darin, das Hämoglobinmolekül zu vergrößern, um damit die intravasale Verweildauer zu verlängern, u.a. durch Verringerung renaler Hämoglobinverluste. Es wurde versucht, Hämoglobinmoleküle z.B. an Hydroxyäthylstärke bzw. an Dextran zu binden. Aber alle diese Manipulationen führten dazu, daß die dann zur Verfügung stehende Hämoglobin-Lösung unter physiologischen pO_2 -Verhältnissen nahezu keinen Sauerstoff mehr abgeben konnten. Dies lag an dem sehr niedrigen P_{50} , der aus der Verknüpfung von Hämoglobin mit den o.g. Substanzen resultierte. Somit übten diese Lösungen nur noch die Funktion eines konventionellen Kolloids aus, ohne quantitativ bedeutsame O_2 -Transportfähigkeit zu besitzen (TAM et al 1976, BLUMENSTEIN et al 1978, SCANNON 1982, CERNY et al 1983).

Weitere Versuche zur Verlängerung der intravasalen Verweildauer gipfelten in der intermolekularen Vernetzung von Hämoglobinmolekülen (BONHARD 1976). Eine solche vernetzte Hämoglobin-Lösung enthält nicht nur "Dimere" (d.h. zwei Hb-Moleküle miteinander verbunden) sondern auch Verbindungen, bei denen eine Vielzahl von Hämoglobinmolekülen miteinander vernetzt wurden. Die Mehrzahl (80-90%) einer solchen Lösung besteht jedoch aus Molekülen, bei denen 2-3 Hämoglobinmoleküle miteinander vernetzt sind. Ein geringer Teil unvernetzten Hämoglobins mit normalen Hb-Molekülen ist in diesen Lösungen ebenfalls nachweisbar. FÖRSTER und Mitarbeiter (1977) zeigten, daß diese Präparation das Glomerulum nur zu einem ganz geringen Teil passieren kann. Es konnte keine bedeutsame Siderosis der tubulären Zellen nachgewiesen werden. Sowohl in den Kupffer'schen Sternzellen als auch - nach einigen Tagen - in den Hepatozyten konnte Hämoglobin bzw. seine Abbauprodukte nachgewiesen werden. Erste Untersuchungen mit einer 6%igen pyridoxalierten Polyhämoglobin-Lösung wurden insbesondere von drei Untersuchergruppen durchgeführt: BAUR et al (1978) untersuchten die Auswirkungen dieser 6%igen Lösung auf Kreislauf und Säure-Basenhaushalt bei Zwergschweinen. 400-800 ml Blut wurden entzogen und durch eine SFH-Lösung ersetzt. Alle Tiere zeigten eine Zunahme des peripheren Widerstandes und eine deutliche metabolische Azidose, welche jedoch am Ende der Untersuchung wieder rückläufig war. Alle Tiere überlebten für mehrere Tage. LENZ et al (1978) untersuchten die Auswirkungen einer solchen polymerisierten Hämoglobin-Lösung auf die Nierenfunktion ebenfalls bei Zwergschweinen mit einer mittleren Dosis von 1,5 g SFH/kg KG. Es handelte sich um eine Langzeitstudie, bei der renaler Blutfluß, die glomeruläre Filtration, sowie tubuläre Funktionen untersucht wurden. Diese funktionellen Untersuchungen zeigten ebenso wie Untersuchungen der Serumelektrolyte, des Serum-Kreatinin und der Morphologie keine wesentlichen pathologischen Veränderungen. JESCH und Mitarbeiter (1978) fanden

ähnliche Resultate der Nierenfunktion bei Hunden. Sie beschrieben eine Halbwertszeit des polymerisierten Hämoglobins von "mehr als 180 min". Untersuchungen der Blutgerinnung und der SGOT sowie SGPT zeigten keine pathologischen Veränderungen.

In unserer Untersuchung wurde die auf der Basis von Pyridoxalierung und intermolekularer Vernetzung weiterentwickelte 8,6%ige stromafreie Hämoglobin-Lösung vom Typ "nhpa" verwandt (BONHARD et al 1982).

Dabei bedeuten "n" Polymerisierung

"h" Hämoglobin

"p" Pyridoxalierung

"a" Zusatz einer 3%igen Humanalbuminlösung.

Es handelt sich hierbei um die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet, die als Vorstufe für Untersuchungen an Menschen gelten soll.

1.4. Die neue stromafreie Hämoglobin-Lösung vom Typ "nhpa"

Bei der Herstellung des Hämoglobin-Infusionspräparates werden zunächst die roten Blutkörperchen eines Gemisches von Erythrozyten-Konzentraten chemisch sterilisiert. Anschließend werden sie vom Überschuß des sterilisierenden Agens (β -Propiolacton) bzw. dessen niedermolekularen Reaktionsprodukten freigewaschen und hämolysiert. Nach Abtrennung des Stroma erfolgt pH-Einstellung, Elektrolyt-Ergänzung auf plasmatische Werte und Sterifiltration. Nach Desoxygenierung des durch Diafiltration schon teilweise konzentrierten Hämoglobins wird mit Pyridoxalphosphat und dann mit Glutardialdehyd umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird durch Hydrierung mit Natriumborhydrid stabilisiert. Danach wird durch Ultrafiltration der nicht intermolekular vernetzte Hb-Anteil vom Infusionskolloid weitgehend abgetrennt. Nach isotonischer Elektrolyt-, isoonkotischer Kolloid-Korrektur (mit Humanalbumin) und

pH-Endeinstellung erfolgen Verdünnung auf eine Konzentration von 8,6 g Hb-Kolloid/100 ml und Sterilfiltration zur gebrauchsfertigen Infusionslösung.

Tabelle 1

Zusammensetzung u. physikalische Eigenschaften von nhpa

Humanalbumin	25 g/l
Gesamt Hb	85 g/l
Unvernetzter Anteil	10-15%
Met Hb	4,6 \pm 4%
Glukose	1 g/l
Natrium	129-146 mmol/l
Kalium	4,5 - 5,2 mmol/l
Magnesium	1 mmol/l
Chlorid	90-96 mmol/l
Bikarbonat	30 mmol/l
pH-Wert	7,6
Mittleres Molekulargewicht	ca. 200 000 D
P ₅₀	26,7 \pm 1,9 mmHg
KOD	28 \pm 5 mmHg
rel. Viskosität	3 \pm 0,6 (H ₂ O = 1, Plasma = 2)

Tabelle 2

Zusammensetzung von Humanalbumin Biotest 5%

Albumin	50 g/l
Glukose	50 g/l
Natrium	30,5 mmol/l
Kalium	1 mmol/l
Chlorid	30 mmol/l

2. METHODIK

2.1. Untersuchungsablauf der Kollektive nhpa und HA 5

Es wurden reinrassige weibliche Beagle-Hunde verwendet mit einem Alter von ca. 2 Jahren. Mindestens 6 Wochen vor der Untersuchung waren diese Tiere splenektomiert worden. Die Versuchstiere waren seit dem Vorabend der Untersuchung nüchtern und erhielten zur Prämedikation 1-1,5 ml Combelen^R i.m. ca. 30 min vor Narkosebeginn. Combelen^R ist ein Phenothiazinabkömmling, der als 1%ige Lösung der Fa. Bayer im Handel ist. Die Tiere wurden nach einer Narkoseeinleitung per Maske orotracheal intubiert und kontrolliert beatmet, wobei ein $p_a\text{CO}_2$ von 35 mmHg angestrebt wurde. Die Basisnarkose während der Hämodilution bestand aus 67% N_2O und 0,8Vol% Halothane in der Einatemungsluft. Bei Bedarf wurde mit 0,1 mg/kg Pancuroniumbromid, einem kompetitiv wirkenden Muskelrelaxans, relaxiert.

Nach Intubation wurden EKG-Elektroden zur Überwachung von Herzfrequenz und Rhythmus angebracht. Die A.femoralis wurde kanüliert und ein Pulmonalis-Katheter über die V.jugularis ext. eingeschwenkt. Dieser wurde nach Abschluß der Hämodilution gegen einen zentralen Venenkatheter für spätere Blutentnahmen ausgetauscht. Ferner wurde am Vorderlauf eine Venenverweilkanüle zur Infusion der Dilutionlösung fixiert. Das Einlegen eines Harnblasenkatheters gelang häufig nicht. Dann mußte zu den Meßzeitpunkten die Blase manuell exprimiert werden. Während der Präparationsvorgänge lag der Hund auf einer Wärmematte; nach Beendigung der Präparation wurde er auf das Sternum gelagert und in eine Aluminiumfolie gepackt. Nachdem alle Präparationsvorgänge beendet waren, wurden die Ausgangswerte der Hämodynamik bestimmt und die Blutproben für die Blutgasanalytik, den O_2 -Gehalt und die laborchemischen Untersuchungen entnommen. Danach wurde der erste Dilutionsschritt durchgeführt und die bisher ausgeschiedene Urinmenge gemessen.

Innerhalb einer Zeitspanne von 5 min wurden - in Abhängigkeit vom Hämatokrit - 20 bis 30 ml/kg Blut entnommen und in der gleichen Zeit (5 min) durch eine identische Menge nhpa- bzw. HA 5-Lösung ersetzt. Der gesamte Austauschvorgang

dauerte somit weniger als 10 min. Nach einer Stabilisierungsphase von 60 min. erfolgten die hämodynamischen Messungen und Blutentnahmen, ferner wurde die bis dahin produzierte Urinmenge bestimmt. Danach begann der nächste Dilutionsschritt, der wie der o.g. durchgeführt wurde. Durch diese Technik gelang es, in beiden Gruppen (nhpa und HA 5) den Hkt in drei Dilutionsschritten (I, II, III) auf Werte unter 10% zu senken. Nach abgeschlossener Dilution erhielten die Tiere für 3 Tage eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit 0,5 g Totocillin^R s.c.

2.2. Gliederung der Studie

2.2.1. Untersuchungen zum Sauerstofftransport

Diese Messungen wurden während der akuten Dilutionsvorgänge (Meßzeitpunkte 0=vor der ersten Dilution, I=60 min. nach dem ersten Dilutionsschritt, II=60 min. nach dem zweiten Dilutionsschritt, III=60 min. nach dem dritten und letzten Dilutionsschritt) in Narkose durchgeführt. Wir bestimmten den Gesamt-Hämoglobin-Gehalt (Hb ges. in g%), das freie Hämoglobin im Plasma (Hb Pl. in g%), das Herzzeitvolumen (HZV in ml/min), die Partialdrucke für O₂ und CO₂ (pO₂ und pCO₂ in mmHg), den pH-Wert und den O₂-Gehalt (C O₂ in Vol%). pO₂, pCO₂, pH und C O₂ wurden jeweils im arteriellen und im gemischtvenösen Blut (A.pulmonalis) gemessen, die Bestimmungen des C O₂ wurden noch zusätzlich jeweils im Gesamtblut sowie im Plasma durchgeführt. Zur Messung des C O₂ im Plasma (C O₂ Pl) wurde die luftdicht verschlossene Blutprobe - nachdem der C O₂ im Vollblut (C O₂ VB) bestimmt worden war - zentrifugiert und danach der O₂-Gehalt im überstehenden Plasma gemessen. Diese Bestimmungen des C O₂ erfolgten mittels des "Lex-O₂-Con" der Firma Lexington Instruments Corp., Waltham, Massachusetts. Es wurden jeweils Doppel- bzw. Dreifachbestimmungen durchgeführt. Die Messungen von C O₂, pO₂, pCO₂ und pH erfolgten immer unmittelbar nach der Entnahme der Blutproben. Messung und Registrierung der Drucke im großen und kleinen Kreislauf

wurde mittels einer Druck- und EKG-Monitor-Einheit mit zwei simultanen Druckabnehmern sowie des 6-Kanal-Schreibers "Mingograf Cardirex 6 T" der Firma Siemens, Erlangen durchgeführt. Die Messungen des HZV erfolgten nach abgeschlossener Inspiration nach der Thermodilutionsmethode jeweils zwei- bis dreimal (5 ml eiskalte NaCl-Lösung) mit Hilfe des "Cardiac output computer model 9520 A" der Firma Edwards Laboratories Inc., Santa Ana, Californien. Die Messungen von pO_2 , pCO_2 und pH wurden mit dem "pH/Blood Gas Analyzer 413" der Firma Instrumentation Laboratory durchgeführt. Der Hämatokrit-Wert (Hkt) wurde mit der Hkt-Zentrifuge "Haemifuge" der Firma Heraeus Christ bestimmt.

Aus all den o.g. gemessenen Daten wurden nach den gängigen Formeln (siehe S.175) die folgenden Größen berechnet: Herzindex (CI in $ml/min \times m^2$), erythrozytärer Hämoglobin-Gehalt (Hb Ery. in g%), " O_2 -availability" (O_2 -av. in $ml/min \times m^2$), O_2 -Verbrauch ($V O_2$ in $ml/min \times m^2$), O_2 -Extraktionsrate (O_2 -x in %). Die Größen des O_2 -Transports wurden jeweils für das Gesamtblut, sowie den erythrozytären und plasmatischen Anteil getrennt berechnet.

2.2.2. Untersuchungen der Hämodynamik

Diese Messungen wurden während der akuten Dilutionsvorgänge (Meßzeitpunkte 0, I, II, III) in Narkose durchgeführt. Dazu ermittelten wir den systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruck (P syst. und P diast. in mmHg), den systolischen und diastolischen pulmonalarteriellen Blutdruck (p syst. und p diast. in mmHg), den pulmonal-kapillaren Verschußdruck (PCWP in mmHg), den zentralvenösen Druck (ZVD in mmHg), die Herzfrequenz (HR in Schlägen/min), das Herzzeitvolumen (HZV in ml/min).

Aus diesen Werten wurden nach den gängigen Formeln (siehe S. 175) die folgenden Größen berechnet:

Herzindex (CI in $ml/min \times m^2$), arterieller Mitteldruck (MAP in mmHg), pulmonalarterieller Mitteldruck (PAMP in mmHg), Schlagvolumen (SV in ml), Schlagvolumenindex (SVI in

ml/m²), peripherer Gefäßwiderstand (TSR in dyn x sec x cm⁻⁵), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR in dyn x sec x cm⁻⁵), rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI in kg x m x m⁻²), linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI in kg x m x m⁻²), Herzfrequenzprodukt (RPP in mmHg/min).

2.2.3. Untersuchungen zur Eliminationskinetik von nhpa

Diese Messungen wurden während der akuten Hämodilution (Meßzeitpunkte I, II, III) in Narkose durchgeführt, ferner im Wachzustand in der Postdilutionsphase: 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 24 Stunden und danach z.T. täglich bis maximal 12 Tage nach der Dilution.

Wir bestimmten dazu den Gesamt-Hämoglobin-Gehalt (Hb ges. in g%), das freie Hämoglobin im Plasma (Hb Pl. in g%), das Urinvolumen (in ml), das freie Hämoglobin im Urin (in mg%).

Aus diesen Daten wurden berechnet:

erythrozytärer Hb-Gehalt (Hb Ery in g%), die Plasmaelimination von nhpa sowie die zugehörigen Eliminationskonstanten.

2.2.4. Laborchemische Parameter

Diese Mesungen wurden während der akuten Hämodilution (Meßzeitpunkte I, II, III) in Narkose durchgeführt, ferner im Wachzustand in der Postdilutionsphase: 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 24 Stunden und danach z.T. täglich bis maximal 12 Tage nach der Dilution.

Wir bestimmten den kolloidosmotischen Druck (COP in mmHg mittels des "Onkometer BMT 921" der Firma Thomae), ferner die Blutkonzentrationen von Laktat (in mg%), Glukose (in mg%), Kreatinin (in mg%), freien Fettsäuren (in mmol/l), Triglyceriden (in mg%), Natrium (Na⁺ in mmol/l), Kalium (K⁺ in mmol/l). Außerdem wurden im Urin bestimmt: das freie Hb (in mg%), Na⁺ (in mmol/l), K⁺ (in mmol/l), Kreatinin (in mg%).

Zur Bestimmung o.g. laborchemischer Parameter wurde das Untersuchungsmaterial unmittelbar im Anschluß an das Versuchsende entweder sofort analysiert oder tiefgefroren

und später aufgearbeitet. Diese Untersuchungen wurden in der Abteilung für experimentelle Anästhesiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Förster durchgeführt. Ihm und seinen Mitarbeitern sei an dieser Stelle hierfür sehr herzlich gedankt. Die bei den Bestimmungen verwandten Labormethoden sind aus der folgenden Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2

Glukose	Enzymatische Methode mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphatdehydrogenase; Messung der Reduktionsrate von NADP (SCHMIDT 1961)
Laktat	Dehydratation von Laktat zu Pyruvat mit Laktatdehydrogenase; Messung der Reduktionsrate von NAD (HOHORST 1957)
FFS	Kolorimetrische Bestimmung (DUNCOMBE 1963)
Triglyceride	Messung des Glycerid-Glycerins mit einer semienzymatischen Reaktion (EGGSTEN und KREUZ 1966)
Kreatinin	Reaktion nach JAFFE (modifiziert nach POPPER et al 1937 und SEELIG 1969)
Hämoglobin	Oxidation von Hämoglobin (Fe^{2+}) zu Hämglobin (Fe^{3+}) und Überführung in Cyanohämglobin; Messung der Absorptionsbande bei 540 nm (VAN CAMPEN und ZIJLSTRA 1961 und 1965)

2.3. Kollektive und Austauschdaten

Die folgende Tabelle 3 gibt die demographischen Daten sowie die während der Austauschvorgänge applizierten Volumina der Dilutionslösungen für beide Kollektive an (Mittelwert $\bar{x} \pm \text{SD}$).

<u>Tabelle 3</u>	nhpa (n=8)	HA 5 (n=10)
Gewicht (kg)	14,9 \pm 2,5	14,8 \pm 2,5
Austauschmenge (ml)	1038 \pm 200	1145 \pm 134
(ml/kg)	70,1 \pm 8,7	78,8 \pm 10,5
Menge pro Dilution (ml)	361 \pm 71	382 \pm 66
(ml/kg)	24,4 \pm 3,8	26,2 \pm 5,0
Infundiertes Hb (g)	88,2 \pm 17	-
(g/kg)	5,7 \pm 0,6	-

2.4. Auswertung und graphische Darstellung

Technische und personelle Umstände verhinderten in einzelnen Fällen die vollständige Entnahme aller Proben. Dies traf insbesondere für die Postdilutionsphase zu. Aus den jeweiligen Wertetabellen im Anhang (Seite 136 ff.) ist die Anzahl der untersuchten Tiere für jeden Untersuchungsparameter und Untersuchungszeitpunkt ersichtlich.

Wie bei vielen medizinischen bzw. biologischen Untersuchungen ist eine statistische Auswertung - insbesondere bei der von uns bearbeiteten Fallzahl von $n=8$ bzw. $n=10$ - problematisch. Wir führten daher keine weitergehende statistische Bearbeitung durch. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nur deskriptiv. Als Darstellungsform wählten wir entweder die Einzelpunktdarstellung mit dem zeitlichen Verlauf des Mittelwertes (bzw. des Medians bei den Untersuchungen zur Nierenfunktion) oder aber den Verlauf des Mittelwertes und der Standardabweichung SD der Einzelwerte. Dies führten wir trotz o.g. Einschränkungen deshalb durch, weil der Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Daten nur durch die Ermittlung des Mittelwertes und der Standardabweichung möglich ist. Dies erfolgte aber jeweils nach Überprüfung auf eine Normalverteilung (erkenntlich an der Rubrik "NV A% = 5% bzw. 10%" in den Tabellen)

Diese Berechnungen und die graphischen Darstellungen erfolgten mittels eines Rechners "APPLE II plus 48 K", eines "CAMEO" Massenspeichers, eines "EPSON MX - 100 DOT" Matrixdruckers und eines "SERVOGOR Plotters 281". Die Software bestand in "VISICALC" (personal software) sowie im "Pharmacologic calculation program version 1.0"

(TALLARIDA und MURRAY 1981, SACHS 1984). Durchgeführt wurden diese Berechnungen und Darstellungen im LAEVOSAN-Meßlabor, Linz unter der Leitung von Herrn Dr. H. Ferber, dem ich an dieser Stelle für seine Unterstützung ganz besonders danken möchte.

3. ERGEBNISSE

3.1. Dilution

3.1.1. Temperatur (Abb. 1, Tab. 4)

Durch die bei 2.1. Untersuchungsablauf geschilderten Maßnahmen gelang es uns, die Körpertemperatur in beiden Kollektiven auf dem Ausgangswert von 36,5°C konstant zu halten.

3.1.2. Hämatokrit Hkt (Abb. 2, Tab. 5)

Zu allen Zeitpunkten waren die Hkt-Werte beider Gruppen nahezu identisch. Der Hkt fiel von 34% auf 20%, 12% und zuletzt 8%. Somit wurden beide untersuchten Kollektive bezüglich des Hkt gleich hämodiluiert.

3.1.3. Gesamt-Hämoglobin Hb-Ges. (Abb. 3, Tab. 6)

Von nahezu gleichen Ausgangswerten fiel der Hb-Ges. in der nhpa-Gruppe auf 7,6 g% und in der HA 5-Gruppe auf 3,0 g%. Dieser Unterschied ist natürlich durch die nhpa-Infusion bedingt. Theoretisch dürfte der Endwert des Hb-Ges. bei der Substitution mit der 8,5%igen nhpa-Lösung nicht unter 8,5 g% liegen. Da aber ein rasch eliminierbarer monomerer Hb-Anteil von ca. 10% vorhanden ist, fällt auch der Endwert des Hb-Ges. unter 8,5 g%.

3.1.4. Hämoglobin im Plasma Hb-Plasma (Abb. 4, Tab. 7)

Entsprechend der nhpa-Infusion nimmt auch während der Dilutionsschritte der Hb-Gehalt im Plasma kontinuierlich von 0,06 g% vor der ersten Dilution auf 5,4 g% am Ende des Versuches zu.

3.1.5. Kolloidosmotischer Druck COP (Abb. 5, Tab. 8)

Vor dem Beginn der Dilutionsvorgänge fanden wir bei unseren Hunden einen COP von etwa 14,5 mmHg. Dieser Wert liegt deutlich unterhalb demjenigen für Menschen (ca. 25 mmHg). Beide Dilutionslösungen wiesen aber einen an Menschen adaptierten COP auf und stellten somit für unsere Versuchstiere leicht hyperonkotische Kolloide dar. Aus diesem Grund kam es auch in beiden Kollektiven zu einem Anstieg des COP. Diese Zunahme war im nhpa-Kollektiv ausgeprägter, entsprechend dem differenten COP der Dilutionslösungen.

3.2. Hämodynamik

3.2.1. Zentralvenöser Druck ZVD (Abb. 6, Tab. 9)

In beiden Gruppen veränderte sich der ZVD während der Dilution nur wenig. Während er bei der nhpa-Gruppe von 4,1 auf 5,5 mmHg diskret ansteigt, nimmt er in der HA 5-Gruppe von 5,8 auf 4,9 mmHg leicht ab. Dieser unterschiedliche Trend ist möglicherweise im differenten Verhalten des kolloidosmotischen Druckes beider Lösungen begründet. Insgesamt spricht das Verhalten des ZVD beider Gruppen für eine isovoläme Hämodilution.

3.2.2. Arterieller Blutdruck (Abb. 7,8; Tab. 11,12,13)

Der systolische arterielle Blutdruck steigt in beiden Gruppen mit dem ersten Dilutionsschritt an (bei nhpa um 25%, bei HA 5 um 15%) und bleibt auf diesem gering erhöhten Niveau während der weiteren Dilution nahezu unverändert.

Der diastolische arterielle Blutdruck verhält sich während der Untersuchungsperiode in beiden Gruppen völlig unterschiedlich. Während er bei nhpa-Dilution mit dem ersten Austausch eine deutliche Steigerung (um 38%) bei nachfolgender weiterer Zunahme zeigte, nahm der diastolische arterielle Blutdruck bei HA 5-Dilution gering (um 10%) ab.

Entsprechend der systolischen und diastolischen Blutdruckveränderungen beider Gruppen verhält sich auch der errechnete arterielle Mitteldruck MAP. Er nahm im nhpa-Kollektiv insbesondere beim ersten Dilutionsvorgang deutlich zu (+32%), ohne jedoch eindeutige pathologische Werte anzunehmen. Beim HA 5-Kollektiv fanden wir einen praktisch konstanten arteriellen Mitteldruck.

3.2.3. Pulmonalarterieller Blutdruck (Abb. 9,10; Tab. 14,15,16)

Der systolische pulmonalarterielle Blutdruck der nhpa-Gruppe zeigte zwar nach dem ersten Austauschvorgang eine geringe Steigerung, doch wird bei weiterer Dilution der Ausgangswert wieder erreicht. Während des gesamten untersuchten Dilutionszeitraums bleibt in der HA 5-Gruppe der systolische pulmonalarterielle Blutdruck praktisch konstant.

Der diastolische pulmonalarterielle Blutdruck zeigt in beiden Kollektiven einen gleichen Verlauf: diskrete Zunahme bei der ersten Dilution, danach wieder Rückkehr zum Ausgangswert.

Die gleichen Veränderungen wie beim diastolischen pulmonalarteriellen Blutdruck errechneten wir auch für den pulmonalarteriellen Mitteldruck PMAP: diskrete initiale Zunahme, danach wieder Werte auf dem Niveau der Ausgangssituation.

Insgesamt zeigten also die im kleinen Kreislauf gemessenen und berechneten Drucke für beide Untersuchungsgruppen keine Auffälligkeiten, insbesondere keine pathologischen Veränderungen.

3.2.4. Pulmonalkapillardruck PCWP (Abb. 6, Tab. 10)

In beiden Gruppen fanden wir zu allen Untersuchungszeitpunkten normale Werte für den PCWP. Dies ist einmal als Zeichen der Isovolumie zu bewerten, wie auch als Hinweis darauf, daß die Kontraktionskraft des linken Ventrikels in beiden Gruppen unbeeinträchtigt blieb.

3.2.5. Herzzeitvolumen HZV, Herzindex CI (Abb. 11, Tab. 17)

Das von uns gemessene HZV nahm in der nhpa-Gruppe zwar mit dem ersten Dilutionsschritt um ca. 20% zu, im weiteren Untersuchungsverlauf erfolgte jedoch wieder eine Angleichung an den Ausgangswert. Bei nahezu gleichem Null-Wert des HZV in der HA 5-Gruppe war die Entwicklung während der Hämodilution völlig anders. Bereits nach dem ersten Austauschvorgang wurde das HZV nahezu verdoppelt und stieg danach noch weiter an. Am Ende der Meßperiode wurde eine Steigerung um 112% registriert.

Die gleichen quantitativen wie qualitativen Verhältnisse ließen sich auch für den Herzindex CI errechnen, wobei allerdings eine geringere Streuung der Werte um den Mittelwert stattfand. Dies ist durch den Bezug des Absolutwertes des HZV auf die Körperoberfläche zu erklären.

3.2.6. Herzfrequenz HR (Abb. 12, Tab. 18)

In der nhpa-Gruppe fanden wir mit dem ersten Austauschschritt eine Zunahme der Herzfrequenz um ca. 15%. Bei weiterer Dilution veränderte sie sich nicht mehr, sondern blieb auf diesem gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöhten Niveau konstant. In der HA 5-Gruppe fanden wir hingegen bei gleichem Ausgangswert eine kontinuierliche Steigerung der Herzfrequenz, die bei Versuchsende etwa 60% über dem Nullwert lag. In dieser Gruppe war also die Entwicklung einer Tachykardie deutlich zu erkennen.

3.2.7. Schlagvolumen SV (Abb. 13, Tab. 19)

In der nhpa-Gruppe ist während der Dilution ein nahezu unverändertes SV zu erkennen, während in der HA 5-Gruppe eine besonders initial deutliche Steigerung des SV um 25% gefunden wurde.

3.2.8. Peripherer Gefäßwiderstand TSR (Abb. 14, Tab. 20)

Der errechnete TSR im nhpa-Kollektiv zeigte ein ähnliches Verhalten wie der MAP: mit dem ersten Dilutionsschritt Anstieg um etwa 17%, um dann bei weiterem Austausch auf diesem erhöhten Niveau weitgehend konstant zu bleiben. Auffallend ist die große Standardabweichung dieses berechneten Parameters, die vor allem durch den "Ausreißer" Tier Hb XIII bedingt ist, der extrem hohe Werte des TSR zeigt.

Durch die Hämodilution mit HA 5 fällt der TSR um etwa 50% bis zum Ende des Versuches deutlich ab. Diese Reduktion ist insbesondere durch die Abnahme der Blutviskosität verursacht. Es läßt sich also ein völlig konträres Verhalten beider Gruppen feststellen: während bei nhpa nach einer initialen Tendenz zum Anstieg eine weitgehende Konstanz des TSR gefunden wurde, nahm der TSR in der HA 5-Gruppe kontinuierlich um mehr als 50% ab.

3.2.9. Pulmonaler Gefäßwiderstand PVR (Abb. 15, Tab. 21)

Die im nhpa-Kollektiv nach dem ersten Dilutionsvorgang beobachtete Steigerung des PVR um 10% ist zu den späteren Meßzeitpunkten nicht mehr zu beobachten. Der PVR schwankt dann um den Ausgangswert. Insgesamt verhält sich also der

PVR in dieser Gruppe weitgehend konstant. Auffallend sind auch hier zwei Hunde (Hb X, HbXIII), für die von Anfang an sehr hohe Gefäßwiderstände im kleinen Kreislauf berechnet wurden. In der HA 5-Gruppe wird der Ausgangswert des PVR während der Dilution um nahezu 50% reduziert. Auch in diesem Kollektiv waren zwei Tiere (K2, K3) mit extrem hohen pulmonalen Gefäßwiderständen zu Versuchsbeginn vertreten. Diese reduzierten aber den PVR um 62% bzw. 71% während der Hämodilution mit HA 5.

Die Gefäßwiderstände im kleinen Kreislauf zeigten ein ähnliches Verhalten wie im großen Kreislauf: weitgehende Konstanz bei nhpa, extreme Reduktion bei HA5.

3.2.10. Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex LVSWI (Abb. 16; Tab. 22)

Bei nahezu gleichen Ausgangswerten erfolgt in beiden Gruppen mit dem ersten Dilutionsschritt eine Steigerung um ca. 33%. Danach konnten wir keine wesentlichen Veränderungen mehr finden, insbesondere keine pathologischen Werte in beiden Gruppen. Obwohl zwischen den beiden Kollektiven keine qualitativen Unterschiede gefunden wurden, so war jedoch die Ursache der LVSWI-Steigerung in beiden Gruppen different: bei nhpa erfolgte sie primär wegen der Zunahme MAP, bei HA5 primär wegen der Zunahme des SVI. Daraus kann gefolgert werden, daß die Veränderungen bei nhpa durch vermehrte Druckarbeit und bei HA5 durch vermehrte Volumenarbeit zustande kommen.

3.2.11. Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex RVWSI (Abb. 17; Tab. 23)

Bei etwas differenten Ausgangswerten beider Gruppen konnten wir während der Dilution auch ein qualitativ unterschiedliches Verhalten für den RVSWI finden. Während der RVSWI der nhpa-Gruppe nach einer initialen Zunahme wieder um seinen Ausgangswert nur gering schwankt, nahm dieser Wert in der HA5-Gruppe nach der ersten Dilution um ca. 70% zu und blieb dann auf diesem erhöhten Niveau im weiteren Verlauf weitgehend konstant. Als Ursache für

diese Veränderung muß die SVI-Zunahme angenommen werden. Es konnten aber auch für diesen Parameter in beiden Kollektiven keine pathologischen Werte gefunden werden.

3.2.12. Rate - Pressure - Product RPP (Abb. 18; Tab. 24)

Das RPP gilt als relativ verlässlicher Parameter der Herzarbeit und damit indirekt auch für den myocardialen O_2 - Verbrauch. Der Ausgangswert in der SFH-Gruppe befand sich mit etwa 11 000 mm Hg x Schläge/min im Normbereich. Am Ende der Dilution errechneten wir einen Wert von ca. 16 000 mm Hg x Schläge/min, somit war es zwar zu einer Steigerung um etwa 45% gekommen, ohne jedoch den Normbereich wesentlich zu überschreiten. Diese Veränderungen gehen zu nahezu gleichen Teilen auf Steigerung des systolischen Blutdruckes wie der Herzfrequenz zurück.

Der Anfangswert in der HA5-Gruppe war mit 12 400 mm Hg x Schläge/min zwar etwas höher als in der SFH-Gruppe, lag jedoch ebenfalls im Normbereich. Bereits nach dem ersten Dilutionsschritt wurde der Normbereich deutlich überschritten (20 400 mm Hg x Schläge/min). Danach erfolgte nur noch eine weitere graduelle Steigerung auf das Endresultat. Am Ende der HA5-Dilution errechneten wir einen Betrag von fast 24 000 mm Hg x Schläge/min; d.h. das Ausmaß der Steigerung betrug nahezu 100% bei deutlicher Überschreitung des Normbereiches. Diese Steigerung geht in erster Linie auf die Beschleunigung der Herzfrequenz zurück und sekundär auch auf den Anstieg des systolischen Blutdruckes.

Wenn man das RPP als indirekten Parameter für den myocardialen O_2 - Verbrauch heranzieht, so scheinen sich die beiden Untersuchungskollektive zu unterscheiden: während in der SFH-Gruppe keine pathologischen Verhältnisse gefunden wurden, war in der HA5-Gruppe eine deutliche Tendenz für einen vermehrten O_2 - Bedarf zu erkennen. Inwiefern dies den tatsächlichen Gegebenheiten entspricht, müßte allerdings durch geeignetere Untersuchungen geklärt werden.

3.3. O₂- Transport und O₂- Austausch

3.3.1. Der O₂- Partialdruck pO₂ im Blut (Abb.19; Tab.25,26)
Bei der von uns gewählten inspiratorischen O₂- Konzentration von 33% blieb der art. pO₂ in beiden Gruppen während der Hämodilution weitgehend konstant. Er bewegte sich um 150 mmHg.

Der gemischtvenöse pO₂ verhielt sich jedoch in beiden Gruppen different. In der nhpa-Gruppe fanden wir einen kontinuierlichen Abfall von 51 auf 41 mmHg. In der HA5-Gruppe hingegen fanden wir einen biphasischen Verlauf. Einer initialen Steigerung von 45 auf 54 mmHg folgte bei weiterer Dilution ein Abfall auf 42 mmHg. Die Endresultate sind somit in beiden Gruppen wieder nahezu gleich.

3.3.2. Der CO₂- Partialdruck pCO₂ im Blut (Abb. 20,21; Tab. 27,28)

Während der Dilution steigt der art. pCO₂ in der nhpa-Gruppe kontinuierlich von 29 auf 35 mmHg an. In der HA5-Gruppe blieb der art. pCO₂ weitgehend konstant bei 35 mmHg. Dieses unterschiedliche Verhalten in beiden Gruppen ist einerseits dadurch bedingt, daß wir die Tiere der nhpa-Gruppe anfangs hyperventilierten und dies im Laufe der Untersuchung dann korrigierten. Andererseits kann aber auch die fehlende Carboanhydrasewirkung des stromafreien Hb eine Beeinträchtigung des CO₂-Transports bewirken.

Der gemischtvenöse pCO₂ verhält sich im Trend identisch wie der korrespondierende arterielle Wert der betreffenden Gruppe. Die arteriovenöse pCO₂- Differenz betrug in beiden Gruppen zu allen Meßzeitpunkten ca. 4 mmHg.

3.3.3. Der pH-Wert im Blut (Abb. 22,23; Tab. 29,30)

Der art. pH verändert sich in der nhpa-Gruppe während der Dilution nicht. Auffallend ist allerdings der niedrige Wert von 7,32 zu allen Meßzeitpunkten. In der HA5-Gruppe nimmt der art. pH jedoch während der Dilution von 7,39 auf 7,31 bei konstantem pCO₂ deutlich ab.

Der gemischtvenöse pH nahm in der nhpa-Gruppe von 7,31 auf 7,28 im Verlaufe der Dilution ab. In der Kontrollgruppe fanden wir ebenfalls einen pH-Abfall von 7,36 auf 7,30 im gemischtvenösen Blut. Wir fanden also auch hier bei unterschiedlichen Ausgangswerten nach dem ersten Dilutionsschritt ein nahezu identisches Verhalten, wobei der pH-Abfall in der HA5-Gruppe allerdings deutlicher ausgeprägt war.

3.3.4. Base excess (BE) (Tab. 31,32)

In der nhpa-Gruppe bleibt sowohl im arteriellen wie im zentralvenösen Blut der BE unverändert während des Austausches. Die von Anfang an niedrigen Werte verändern sich während der Dilution praktisch nicht. Insbesondere schlägt sich der hohe pH-Wert der nhpa-Lösung ($\text{pH} = 7,6$) nicht nieder in einer Alkalisierung; bestenfalls in einer Verhinderung einer zunehmenden Azidose. In der Kontrollgruppe kommt es jedoch im Verlaufe der Dilution zu einem Abfall des initial normalen Wertes für den BE sowohl im arteriellen wie auch im zentralvenösen Blut. Diese Entwicklung geht parallel zu entsprechenden Veränderungen der pH-Werte in dieser Gruppe.

3.3.5. O_2 -Gehalt (C O_2)

3.3.5.1. Arterieller O_2 -Gehalt im Gesamtblut (C_aO_2 VB) (Abb. 24, Tab. 33)

In der nhpa-Gruppe nimmt der $\text{C}_a\text{O}_2\text{VB}$ von 16,0 Vol% kontinuierlich während der Austausche auf 8,5 Vol% ab. Dies entspricht einer Reduktion um 47%.

In der Kontrollgruppe fällt der $\text{C}_a\text{O}_2\text{VB}$ während der Dilution mit HA5 von 16,1 Vol% auf 3,9 Vol% ab. Dies entspricht einer Reduktion des arteriellen O_2 -Contentes im Gesamtblut um 76%.

In beiden Gruppen läßt sich also ein kontinuierlicher, dilutionsbedingter Abfall des $\text{C}_a\text{O}_2\text{VB}$ feststellen. Das Ausmaß der reduzierten O_2 -Menge ist jedoch in beiden Gruppen völlig unterschiedlich, da die infundierte nhpa-Lösung Sauerstoff binden kann.

3.3.5.2. Gemischtvenöser O_2 -Gehalt im Gesamtblut $C_{\bar{V}}O_2$ VB
(Abb. 24, Tab. 34)

In der nhpa-Gruppe nimmt der $C_{\bar{V}}O_2$ VB von 12,5 Vol% während der Dilution kontinuierlich auf 5,6 Vol% ab. Dies entspricht einer Reduktion um ca. 45%. In der Kontrollgruppe fällt hingegen der $C_{\bar{V}}O_2$ VB während der Dilution von 12,0 Vol% kontinuierlich auf 2,2 Vol% ab. Dies entspricht einer Reduktion um 82%. Dilutionsbedingt wird also in beiden Gruppen der $C_{\bar{V}}O_2$ VB reduziert. Doch auch hier ist das Ausmaß der Reduktion in den beiden Gruppen völlig unterschiedlich: bei HA 5-Dilution ist der Abfall des $C_{\bar{V}}O_2$ VB fast doppelt so groß wie bei nhpa-Dilution.

3.3.5.3. Arteriovenöse O_2 -Gehaltsdifferenz im Gesamtblut $avDO_2$
(Abb. 25, Tab. 35)

In der nhpa-Gruppe nimmt die $avDO_2$ VB während der Dilution nur gering von 3,5 auf 2,9 Vol% ab. In der Kontrollgruppe hingegen fanden wir eine kontinuierliche und deutliche Abnahme der $avDO_2$ VB von 4,1 auf 1,7 Vol%. Dies entspricht einer Reduktion um nahezu 60%, d.h. sie wurde mehr als halbiert.

Das Verhalten der $avDO_2$ VB spiegelt die Veränderungen des Herzzeitvolumens (HZV) wieder: Die in der nhpa-Gruppe nur geringfügige Abnahme der $avDO_2$ geht konform mit einer gleichfalls geringfügigen Steigerung des HZV. Ebenso ist die ausgeprägte Reduktion der $avDO_2$ während der HA 5-Dilution um mehr als die Hälfte zu sehen im Zusammenhang mit der Steigerung des HZV um mehr als das Doppelte.

3.3.5.4. Arterieller O_2 -Gehalt im Plasma C_aO_2 Pl
(Abb. 26, Tab. 36)

Vor Beginn der nhpa-Dilution wurde im Plasma dieser Gruppe nur der physikalisch gelöste Sauerstoff mit 0,4 Vol% gefunden. Mit zunehmender nhpa-Dilution stieg dann der C_aO_2 Pl kontinuierlich an auf Werte um 5,2 Vol% (dies entspricht 60% des gesamten C_aO_2). In der Kontrollgruppe wurde zu allen Dilutionszeitpunkten der gleiche Wert für

den $C_a O_2$ Pl gefunden wie vor der Dilution, nämlich 0,3 Vol%. Es handelt sich also immer um den physikalisch gelösten O_2 .

Mit steigender nhpa-Dilution wird also der im Plasma an die infundierte Hb-Lösung gebundene Sauerstoff quantitativ immer bedeutungsvoller. Zum Zeitpunkt des Versuchsendes trug er zu 60% des insgesamt gemessenen arteriellen O_2 -Gehaltes bei. Bei HA 5-Dilution hingegen veränderte sich erwartungsgemäß der im Plasma bestimmte O_2 -Gehalt quantitativ nicht.

3.3.5.5. Gemischtvenöser O_2 -Gehalt im Plasma $C_v O_2$ Pl (Abb. 26, Tab. 37)

In der nhpa-Gruppe betrug vor Beginn der Dilutionsvorgänge der $C_v O_2$ Pl 0,2 Vol%. Es handelte sich hierbei nur um den physikalisch gelösten O_2 . Entsprechend des im arteriellen Plasma mit zunehmender nhpa-Dilution steigenden O_2 -Gehaltes nahm dieser auch im zentralvenösen Plasma zu. Am Ende der Hämodilution wurden $C_v O_2$ Pl-Werte von 3,7 Vol% in dieser Gruppe gemessen. Dies entspricht 66% des insgesamt venös bestimmten O_2 -Gehaltes. In der Kontrollgruppe aber blieb der $C_v O_2$ Pl zu allen Untersuchungszeitpunkten mit 0,15 Vol% konstant.

Wie im arteriellen Plasma, so nimmt auch im zentralvenösen Plasma der O_2 -Gehalt mit zunehmender nhpa-Dilution zu. Am Ende finden sich hier 2/3 des gesamten Sauerstoffes in der Plasmaphase. Bei HA 5-Dilution finden sich zu allen Meßzeitpunkten erwartungsgemäß nahezu gleiche Werte, da es sich nur um den physikalisch gelösten O_2 -Anteil handelt.

3.3.5.6. Arteriovenöse O_2 -Gehaltsdifferenz im Plasma $avDO_2$ Pl (Abb. 27, Tab. 38)

In der nhpa-Gruppe nimmt die $avDO_2$ Pl bereits nach dem ersten Austausch gegenüber dem Ausgangswert deutlich zu. Mit zunehmender nhpa-Dilution wird auch die $avDO_2$ Pl größer. Zum Meßzeitpunkt III beträgt sie 1,5 Vol%. Dies ist sicherlich einerseits damit zu begründen, daß aufgrund des quantitativ zunehmenden im Plasma transportierten O_2

dessen quantitative Bedeutung ebenfalls zunimmt. Andererseits kann aber auch die Ausschöpfung in % der insgesamt angebotenen O_2 -Menge zunehmen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bereits nach dem ersten nhpa-Dilutionsschritt der an das stromafreie Hämoglobin gebundene Sauerstoff an den Austauschvorgängen in der Körperperipherie beteiligt ist.

In der Kontrollgruppe verändert sich bei gleichbleibenden Werten für C_aO_2 Pl und C_vO_2 Pl auch die $avDO_2$ Pl nicht.

3.3.6. O_2 -availability (O_2 -av)

3.3.6.1. O_2 -av im Gesamtblut O_2 -av VB (Abb. 28, Tab. 39)

In der amerikanischen Literatur wird die pro Zeiteinheit arteriell zur Verfügung gestellte O_2 -Menge als " O_2 -availability" bezeichnet. Wir verwenden diesen Terminus auch bei den nun folgenden Ausführungen und kürzen ihn mit " O_2 -av" ab.

Die Menge des insgesamt verfügbaren Sauerstoffs (O_2 -av) nimmt in der nhpa-Gruppe im Laufe der Dilution langsam aber stetig ab. Der dilutionsbedingte Abfall erfolgt bis auf einen Wert von $352 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$; dies entspricht einer Reduktion der ursprünglichen O_2 -av um ca. 40%. Diese Abnahme ist bei nahezu gleichbleibendem HZV ausschließlich durch den langsam abfallenden arteriellen O_2 -Gehalt bedingt. In der Kontrollgruppe fanden wir einen biphasischen Verlauf der O_2 -av während der Hämodilution. Einer initialen Zunahme um ca. 15% während der Hkt-Reduktion auf 21% folgt bei weiterer Hämodilution dann allerdings ein steiler Abfall auf $284 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ am Versuchsende. Dies entspricht einer Abnahme um nahezu 50% des Ausgangswertes bei gleichzeitiger Verdoppelung des HZV. Das Phänomen der initialen Steigerung der O_2 -av bei Hämodilution mit konventionellen Kolloiden ist bekannt. Unterhalb eines Hkt von 20% konnte auch bei unserer Kontrollgruppe der Verlust von O_2 -Trägern (Erythrozyten) selbst bei exzessiver HZV-Steigerung nicht mehr kompensiert werden.

3.3.6.2. O_2 -availability im Plasma O_2 -av Pl (Abb. 29, Tab.40)
In der nhpa-Gruppe betrug vor Beginn der Dilutionsvorgänge die im arteriellen Plasma transportierte O_2 -Menge $16 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$; dies entspricht etwa 2,5% der gesamten O_2 -av. Der arterielle O_2 -Gehalt im Plasma betrug zum selben Zeitpunkt 0,4 Vol%, entsprechend ebenfalls 2,5% des gesamten arteriellen O_2 -Gehaltes. Mit zunehmender nhpa-Dilution nimmt der in der Plasmaphase angebotene Sauerstoff quantitativ bedeutsam zu. Sein Anteil am insgesamt arteriell angebotenen Sauerstoff betrug nach dem ersten Dilutionsschritt bereits 30%, nach dem zweiten Dilutionsschritt 50% und nach dem dritten und letzten Dilutionsschritt 60%. Mit anderen Worten, am Versuchsende wurde in der Plasmaphase wesentlich mehr Sauerstoff transportiert als in den Erythrozyten.

3.3.7. O_2 -Verbrauch $\dot{V}O_2$

3.3.7.1. Gesamt- O_2 -Verbrauch $\dot{V}O_2$ VB (Abb. 30, Tab. 41)

Zu allen Meßzeitpunkten blieb in beiden Gruppen der Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus praktisch konstant. Er lag mit ca. $130 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ im unteren Normbereich; dies ist sicherlich durch die Bedingung einer Vollnarkose erklärbar. Die Konstanz des $\dot{V}O_2$ spiegelt einerseits die "steady state-Bedingungen" während des Austausches wieder, andererseits lag wohl keine Situation extremen Sauerstoffmangels vor. Bei extremer Sauerstoffverknappung nimmt nämlich der $\dot{V}O_2$ aufgrund mangelnden O_2 -Angebotes deutlich ab.

3.3.7.2. Beteiligung des Plasmas am O_2 -Verbrauch $\dot{V}O_2$ Pl (Abb. 31, Tab. 42)

In der nhpa-Gruppe nimmt während der Dilutionsschritte die in der Plasmaphase transportierte und an die infundierte nhpa-Lösung gebundene O_2 -Menge quantitativ bedeutsam zu. Die Beteiligung dieses plasmatischen Anteils am Gesamt- $\dot{V}O_2$ steigerte sich bei fortschreitender Hämodilution. Während vor dem Beginn des Austausches etwa 6% des insgesamt verbrauchten Sauerstoffs aus dem physikalisch im Plasma gelösten Anteil stammte, steigerte sich dieser Betrag kontinuierlich von 28% nach dem ersten Dilutionsschritt

auf 51% am Ende der Hämodilution. Beim Vergleich der plasmatischen Beteiligung am Sauerstoffverbrauch mit der O_2 -av Pl fällt auf, daß insbesondere bei stärkerer Dilution der plasmatische Anteil am Gesamt- $\dot{V}O_2$ geringer ist, als seiner prozentualen Beteiligung am insgesamt arteriell angebotenen Sauerstoff entspricht. Als mögliche Ursachen für diese Beobachtung lassen sich im wesentlichen zwei Sachverhalte diskutieren: 1. Dies kann in einer niedrigeren molaren Beladung von nhpa mit Sauerstoff im Vergleich zum intraerythrozytären Hb bedingt sein oder

2. eine geringere O_2 -Extraktion des an nhpa gebundenen Sauerstoffs widerspiegeln.

Wie später noch gezeigt wird, treffen beide Möglichkeiten zu.

3.3.8. O_2 -Extraktionsrate O_2 -X

3.3.8.1. Gesamt- O_2 -Extraktionsrate O_2 -X VB (Abb. 32, Tab. 43)

In der nhpa-Gruppe stieg die O_2 -X VB kontinuierlich von 22% über 26%, 30% auf 35% am Ende der Austauschvorgänge an. Somit wurde die O_2 -X um mehr als den Faktor 1,5 während der nhpa-Hämodilution gesteigert. Das Verhalten der O_2 -X VB zeigt in der HA 5-Gruppe einen biphasischen Verlauf, der spiegelbildlich zu dem der O_2 -availability verläuft. Dem Ausgangswert von 26% folgt mit dem ersten Dilutionsschritt (Hkt 21%) zunächst eine Abnahme der O_2 -X VB auf 23%. Danach erfolgt jedoch bei weiterer Hämodilution mit HA 5 eine Zunahme der O_2 -X VB auf 34% bzw. 45% am Ende des Versuches. Somit wurde die O_2 -X nahezu verdoppelt. Dies fand statt bei gleichzeitiger Verdoppelung des HZV und simultaner Halbierung der $avDO_2$.

Die o.g. initiale Abnahme der O_2 -X bei HA 5-Dilution steht im Einklang mit den Veränderungen der O_2 -availability, die initial zunimmt. Das Defizit von O_2 -Trägern (Erythrozyten) wird bis zu einem Hkt von 21% bei unseren Untersuchungen zunächst über die Steigerung des HZV überschießend kompensiert. Unterhalb dieses Hkt ist jedoch eine ausreichende Gewebeoxygenierung nicht mehr durch eine vermehrte Durchblutung aufrechtzuerhalten, sondern nur noch über eine gesteigerte O_2 -Ausschöpfung auf über 45% des angebotenen

Sauerstoffs. Eine solche extreme Steigerung wurde in der nhpa-Gruppe nicht beobachtet. Allerdings läßt die kontinuierliche Zunahme der O_2 - Ausschöpfung bei nhpa-Hämodilution - ohne initiale Abnahme - möglicherweise die Vermutung zu, daß eine wesentliche Steigerung der Gewebepерfusion bei unserem Dilutionsmodell wohl nicht stattfand. Genauere Aussagen hierzu sind jedoch nur möglich, indem man den O_2 - Partialdruck im Gewebe direkt untersucht.

3.3.8.2. Erythrozytäre O_2 -Extraktion O_2 -x Ery (Tab. 44)
Mit zunehmender nhpa-Hämodilution steigt die erythrozytäre O_2 - Extraktion kontinuierlich von anfangs 21% auf 43% am Ende der Dilution an. Somit hatte sich die O_2 - Ausschöpfung in dieser Versuchsgruppe ebenfalls verdoppelt. Der Endwert von 43% stimmt nahezu mit dem der O_2 - Ausschöpfung der HA 5-Gruppe von 45% überein. Obgleich dasselbe Endresultat in beiden Gruppen mit einer O_2 - Extraktionsrate der Erythrozyten von 43% bzw. 45% erreicht wurde, so ist doch das Verhalten der O_2 -x Ery in beiden Gruppen verschieden. Während bei nhpa-Hämodilution eine kontinuierliche Steigerung gefunden wurde, war in der HA 5-Gruppe ein biphasischer Verlauf mit initialer Verringerung (Hämatokrit 21%) und darauf folgender steiler Zunahme festzustellen. Dieser Unterschied ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß wir in der nhpa-Gruppe ungewollt stärker diluiert haben. (Erklärung siehe 3.4.5. S.40)
Wir haben aber den biphasischen Kurvenverlauf der relativen erythrozytären - O_2 - availability der nhpa-Gruppe bei unseren Messungen nicht erfaßt, sondern befanden uns zum Zeitpunkt I bereits wieder auf dem absteigenden Schenkel.

3.3.8.3. Plasmatische O_2 - Extraktion O_2 -x Pl
(Abb. 33; Tab. 45)

Der physikalisch im Plasma gelöste Sauerstoff (d.h. zum Zeitpunkt 0 in der nhpa-Gruppe und die Zeitpunkte O-III der HA 5-Gruppe) wird zwar zu 50% ausgeschöpft,

ist aber quantitativ völlig bedeutungslos (Ausschöpfung von 0,2 ml O_2 /100 ml Blut). Die hohe Extraktionsrate von 50% täuscht über die quantitative Bedeutung hinweg. Der im Plasma chemisch an die infundierte nhpa-Lösung gebundene Sauerstoff wird zum Dilutionszeitpunkt I zu 23% ausgeschöpft. Diese Extraktionsrate wurde bis zum dritten Austausch auf 30% gesteigert. Diese gegenüber O_2 -x Ery von 45% zum selben Zeitpunkt deutlich geringere Extraktionsrate weist jedoch auf eine unterschiedliche O_2 - Affinität hin. Sie ist sicherlich Ausdruck dafür, daß die nhpa-Lösung am Untersuchungsende eine höhere O_2 - Affinität besitzt als das intraerythrozytäre Hämoglobin. Eine weitere Steigerung der O_2 - Extraktionsrate ist nur möglich, wenn der $p_v O_2$ unter die bei uns zuletzt gemessenen Werte von ca. 40 mmHg absinkt. Möglicherweise verhält sich die O_2 - Dissoziationskurve von nhpa in vivo anders als in vitro bestimmt - d.h., der O_2 - Halbsättigungsdruck P_{50} liegt in vivo wohl niedriger als der in vitro bestimmte, und die O_2 - Dissoziationskurve ist wohl für nhpa nach links verschoben (näheres siehe 3.3.10.)

3.3.9. O_2 - Bindungszahl

Die O_2 - Bindungszahl gibt an, wieviel ml O_2 von 1g Hämoglobin chemisch gebunden werden können bei Vollsättigung mit Sauerstoff. Für das normale intraerythrozytäre Hämoglobin beträgt die HÜFNER'sche Zahl 1,36 ml O_2 /g Hb. Unter der Annahme einer 100%igen Sättigung mit Sauerstoff errechnet sich die O_2 - Bindungszahl wie folgt:

$$O_2\text{-Bindungszahl} = \frac{O_2\text{- Gehalt}}{Hb} \text{ ml } O_2/g$$

Mehrere Gründe veranlaßten uns, diese Berechnungen getrennt für den erythrozytären und den plasmatischen Hb durchzuführen. Es waren diese indirekten Hinweise auf eine geringere O_2 - Bindungszahl von nhpa gegenüber

dem natürlichen Hämoglobin. Uns fiel auf, daß der arterielle Gesamt-O₂-Gehalt bei nhpa-Dilution stärker abnahm als der Gesamt-Hämoglobingehalt. Ferner lag der kalkulierte Plasma-O₂-Gehalt (Hb-Plasma x 1,36) immer über dem tatsächlich gemessenen Wert.

Da der arterielle pO₂ bei unseren Untersuchungen im Mittel bei 150 mmHg lag, dürfen wir eine Vollsättigung des arteriellen Blutes annehmen. Die Berechnungen der O₂- Bindungszahlen erfolgten nach folgenden Formeln:

$$\text{nhpa O}_2\text{- Bindungszahl} = \frac{C_a \text{ O}_2 \text{ VB} - C_a \text{ O}_2 \text{ physikal. gelöst}}{\text{Plasma Hb}}$$

$$= 0,96 \pm 0,2 \text{ ml/g (26 Messungen)}$$

$$\text{Erythrozytäre O}_2\text{-Bindungszahl} = \frac{C_a \text{ O}_2 \text{ Ery}}{\text{Hb Ery}}$$

$$= 1.37 \pm 0,18 \text{ ml/g (80 Messungen)}$$

Es gibt verschiedene Erklärungen für eine geringere O₂-Bindungszahl von nhpa gegenüber dem natürlichen intraerythrozytären Hämoglobin. Zum einen enthält die nhpa-Lösung bis maximal 5% Met-Hb. Somit muß der gemessene O₂-Gehalt um etwa diesen Betrag unter dem errechneten liegen, da das oxidierte Hämoglobin keinen Sauerstoff transportieren kann. Ferner gehen durch die intermolekulare Vernetzung von Hämoglobinmolekülen mit Sicherheit "O₂-Bindungsstellen" verloren. Sei es aufgrund von Strukturveränderungen des Hämoglobinmoleküls durch die Vernetzung, sei es durch direkten Verlust von O₂-Bindungsstellen durch intermolekulare Vernetzung.

Bei genauerer Betrachtung der errechneten O₂-Bindungszahlen verschiedener Chargen von nhpa fällt auf, daß eine Charge (Hb IX, Hb X) eine außerordentlich niedrige O₂-Bindungszahl von nur 0,71 ml/g zeigte, während alle übrigen Chargen eine mittlere O₂-Bindungszahl von 1,0 ml/g

ergaben. (Tab. 46) Dieser Unterschied wäre z.B. durch einen differierenden Met-Hb-Gehalt zu erklären (leider haben wir den Met-Hb-Gehalt nicht selbst gemessen). Ferner ist festzustellen, daß mit zunehmender nhpa-Dilution die O_2 -Bindungszahl von 1,01 auf 0,89 ml/g nhpa abnimmt. Dafür bieten sich als mögliche Erklärungen drei Hypothesen an:

1. Prozentuale Zunahme des vernetzten Hämoglobins im Zentrifugat bei zunehmender Dilution. Dieses entgeht dann der Bestimmung des Plasma- O_2 -Gehaltes im Überstand.
2. Intrakorporale Zunahme von Met-Hb durch das Fehlen intraerythrozytärer Enzyme, die eine Oxydation des zweiwertigen Eisens zum dreiwertigen Eisen verhindern und eventuell
3. Intrakorporale Nach-Polymerisation der nhpa-Lösung. Diese letztgenannte Möglichkeit erscheint aber eher unwahrscheinlich.

3.3.1 0. Das Verhalten der O_2 -Dissoziationskurve in ihrem steilen Bereich (pO_2 30 - 70 mmHg)
(Abb. 34-37; Tab. 26, 47)

Dieser Ausschnitt der O_2 -Dissoziationskurve ist deshalb so wichtig, weil er den venösen Bereich widerspiegelt. Die Steilheit dieses Abschnittes ist dafür verantwortlich, wie leicht und quantitativ wieviel Sauerstoff bei der Passage durch die peripheren Gefäßbezirke an das Gewebe abgegeben wird. Auch ist es insbesondere dieser Bereich der O_2 -Dissoziationskurve, der sich bei Rechts- oder Linksverschiebung (pH, pCO_2 , Temperatur) bedeutsam verändert und somit die O_2 -Abgabe an das Gewebe erleichtert oder erschwert.

Der Verlauf der O_2 -Dissoziationskurve variiert zwischen verschiedenen Tierarten erheblich. Das gemeinsame Prinzip scheint darin zu bestehen, Tieren mit einer hohen metabolischen Rate (bezogen auf die Körperoberfläche) eine erleichterte O_2 -Abgabe durch geringere O_2 -Affinität (= hoher P_{50}) zu gewährleisten. So verläuft z.B. auch

die O_2 -Dissoziationskurve für unsere Hunde gegenüber der humanen Kurve rechtsverschoben (Vgl. Abb. 34 und Abb. 35,36,37) (SCHMIDT-NIELSEN et al 1958).

Die Abbildungen 35,36,37 zeigen je zwei verschiedene O_2 -Dissoziationskurven für Hunde, einmal bei pH 7,40 und einmal bei pH 7,30 (jeweils $36,5^{\circ}C$). In Abbildung 35 sind die von uns vor Dilution gefundenen $p_{\bar{V}} O_2$ - bzw. $S_{\bar{V}} O_2$ -Werte in Bezug zu den o.g. zwei O_2 -Dissoziationskurven dargestellt. Die Mehrzahl der Wertpaare ordnet sich zwischen die Kurven für pH 7,40 und pH 7,30 ein. Dies steht im Einklang mit den von uns gemessenen pH-Werten vor Dilutionsbeginn in beiden Gruppen.

In der Abbildung 36 sind die Verhältnisse für die nhpa-Gruppe während der Dilution dargestellt. Die pH-Werte während des Austausches lagen bei 7,30 und die von uns gefundenen pO_2/SO_2 -Wertepaare ordnen sich auch mehr dieser entsprechenden O_2 -Dissoziationskurve zu. Es scheint sogar eine gewisse Tendenz zu weiterer Rechtsverschiebung der Kurve zu bestehen. Jedoch ist unverkennbar, daß auch einige Punkte links von der Kurve für pH = 7,30 zu finden sind. Insgesamt entsprechen also die Werte in der nhpa-Gruppe während der Dilution einer O_2 -Dissoziationskurve für Hunde bei pH = 7,30 (Temperatur $36,5^{\circ}C$). Der hierdurch mögliche $p_{\bar{V}} O_2$ lag bei ca. 40 mmHg.

Die Abbildung 37 zeigt die entsprechenden Verhältnisse in der Kontrollgruppe während der Dilution. Hier fällt deutlich auf, daß nahezu alle Punkte rechts von der Kurve pH = 7,30 zu finden sind. Diese Tiere haben also ihre O_2 -Dissoziationskurve stärker nach rechts verschoben als durch die alleinige pH-Reduktion von 7,36 auf 7,30 zu erwarten gewesen wäre. Nur durch diese zusätzliche Rechtsverschiebung konnten die Kontrolltiere durch stärkere Entsättigung des Hämoglobins ihren $p_{\bar{V}} O_2$ auf etwa 40 mmHg halten.

3.4. Langzeit-Verlauf der Blutkonzentrationen von Hämoglobin in beiden Kollektiven und Serum-Eliminationskinetik von nhpa

3.4.1. Gesamt-Hb-Verlauf in der nhpa-Gruppe (Abb. 38, Tab. 48)

Durch den Blutaustausch mit der 8,5 %igen nhpa-Lösung kommt es zu einem Abfall des Hb Ges. in dieser Gruppe von 11,51 g% auf 7,64 g%. In der frühen Postdilutionsphase erfolgt eine weitere langsame Abnahme des Hb Ges. auf 5,07 g% 24 Stunden nach Beendigung der Dilutionsvorgänge. Im weiteren Verlauf ist zwar bis zum 4. Tag nach Dilution eine weitere Reduktion des Hb Ges. auf 3,97 g% festzustellen, doch ist diese Abnahme - wie noch später gezeigt wird - nur "relativ" zu verstehen. "Relativ" heißt, daß trotz Abnahme des Hb Ges. der Hb-Anteil durch die Erythrozyten steil ansteigt. Der nach Beendigung der Dilutionsvorgänge stattfindende Abfall des Hb Ges. ist in erster Linie dadurch bedingt, daß das im Plasma befindliche Hämoglobin (nhpa) aus dem Intravasalraum verschwindet. Die steile Zunahme des Hb Ges. ab dem 5. Tag nach der Dilution ist ausschließlich durch den erythrozytären Hb bedingt, da ab dem 4. Tag post dilutionem nahezu kein freies Hb im Plasma mehr nachweisbar war. Diese Zunahme des Hb Ges. kann nur durch Ausschüttung von Erythrozyten aus dem blutbildenden Knochenmark verursacht sein. Nach 9 Tagen haben wir bereits 6,37 g% Hb Ges. gemessen.

3.4.2. Plasma-Hb-Verlauf in der nhpa-Gruppe (Abb.38, Tab.49)

Durch die Substitution des entzogenen Blutes mit der 8,5 %igen nhpa-Lösung steigt das freie Hämoglobin im Plasma von 0,06 g% auf 5,35 g% nach der letzten Dilution an. Danach erfolgt ein kontinuierlicher Abfall. Am 3. Tage nach der Dilution beträgt das freie Hb im Plasma nur noch 0,56 g%, und ab dem 5. Tag sind die Plasma-Hb-Werte identisch mit den vor dem Austausch gemessenen.

3.4.3. Verlauf des erythrozytären Hb der nhpa-Gruppe (Abb. 38, Tab. 50)

Durch die Dilution erfolgt ein steiler Abfall auf 2,2 g% nach dem letzten Dilutionsschritt. Die weitere diskrete Abnahme in der frühen Postdilutionsphase kann einmal durch Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium in den Intra-vasalraum bedingt sein, zum anderen auch durch geringfügige Blutungen aus den diversen Punktionsstellen. Ab der 12. Std. nach Beendigung unserer Austauschvorgänge beobachteten wir eine langsame stetige Zunahme des erythrozytären Hb auf 3,1 g% am 2. Tage post. Nach 4 Tagen ist nahezu kein freies Hb im Plasma nachzuweisen, sodaß der erythrozytäre Hb wieder dem Gesamt-Hb entspricht. Der erythrozytäre Hb hat sich also innerhalb von 5 Tagen mehr als verdoppelt, innerhalb von 9 Tagen nahezu verdreifacht.

3.4.4. Gesamt-Hb-Verlauf in der HA 5-Gruppe (Abb. 39, Tab. 48)

Da keine Substitution mit Hb-haltiger Lösung erfolgte, entsprechen die Werte des Hb Ges. in dieser Gruppe auch dem erythrozytären Hb. Zunächst sahen wir einen dilutionsbedingten steilen Abfall von 11,59 g% auf 2,96 g% nach der letzten Dilution. Auch in dieser Gruppe erfolgte bis zur 12. Stunde post dilutionem ein weiterer diskreter Abfall des Hb Ges., dessen Ursachen ebenfalls einem Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium bzw. stattgehabten leichten Blutungen zuzuordnen sind. In der späten Postdilutionsphase (d.h. mehr als 48 Stunden nach Beendigung der Versuche) ist auch hier eine starke Zunahme des Hb Ges. festzustellen. Auch in dieser Gruppe hat sich der erythrozytäre Hb-Gehalt innerhalb von 5 Tagen nahezu verdoppelt.

3.4.5. Vergleich des erythrozytären Hb der nhpa-Gruppe mit dem Gesamt-Hb der HA 5-Gruppe (Abb. 39, Tab. 48, 50)

Beide Kollektive wurden bezüglich des Hämatokrit-Wertes nahezu identisch ausgetauscht. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, daß der erythrozytäre Hb der nhpa-Gruppe ab dem ersten Dilutionsschritt immer niedriger errechnet

wurde als der gemessene Hb Ges. der HA 5-Gruppe. Dies trifft sowohl für die akuten Dilutionen, wie auch für die gesamte Postdilutionsphase zu. Als mögliche Ursache muß insbesondere eine ungewollt stärkere Dilution der nhpa-Gruppe angenommen werden. Dies deshalb, weil wir als Kriterium für unsere Dilutionsmenge den Hkt-Wert benutzten. Eine exakte Ablesung des Hkt war aber nur in der HA 5-Gruppe möglich, da ein deutlicher Farbkontrast zwischen dem klaren Überstand und den zentrifugierten Erythrozyten bestand. Der schlechte Farbkontrast in der nhpa-Gruppe zwischen dem Zentrifugat und dem sehr dunklen Überstand resultierte in einem möglichen Ablesefehler. Dieser Ablesefehler täuschte einen höheren als tatsächlich vorhandenen Hkt-Wert vor. Ferner ist es denkbar, daß ein Teil des vernetzten nhpa mit sedimentierte und somit einen höheren Hkt vortäuschte. Anhand des erythrozytären Hb zum Zeitpunkt III hätten wir die Tiere der nhpa-Gruppe bis zu einem kalkulierten Hkt von ca 6% hämodiluiert. Dies würde also einer wesentlich stärkeren Hämodilution entsprechen als in der Kontrollgruppe. Eine wesentlich stärkere Dilution ist insbesondere bei so niedrigen Hkt-Werten von großer Bedeutung. Eine weitere Ursache für die Differenz zwischen dem erythrozytären Hb der nhpa-Gruppe und dem Gesamt-Hb der HA 5-Gruppe kann auch im unterschiedlichen Verhalten des kolloidosmotischen Druckes der Dilutionslösungen zu sehen sein. Wie bereits bei der Besprechung des COP bei Punkt 3.1.5. dargelegt wurde, stellten beide Lösungen für die von uns untersuchten Tiere eine hyperonkotische Lösung dar, wobei nhpa einen höheren COP aufwies als HA 5. Zumindest für die frühe Postdilutionsphase wäre theoretisch denkbar, daß nhpa mehr Flüssigkeit aus dem Interstitium in den Intravasalraum mobilisierte. Die daraus resultierende stärkere Verdünnung könnte einen niedrigeren Hb-Wert ergeben. Das differente Verhalten des erythrozytären Hb in der nhpa-Gruppe und des Gesamt-Hb der HA 5-Gruppe in der späten Postdilutionsphase könnte möglicherweise auch in

einer differenten Stimulierung des blutbildenden Knochenmarks beider Gruppen beruhen. Möglicherweise ist der stimulierende Effekt für die Ausschüttung von Erythrozyten bei den mit nhpa substituierten Tieren geringer. Der Gesamt-Hb liegt in diesem Kollektiv bis zum 3. Tag nach der Dilution über dem Gesamt-Hb der HA 5-Gruppe. Besonders deutlich ist dies am Ende der Dilution. Damit ist zumindest der initiale Hb-Verlust wesentlich geringer, möglicherweise auch die entsprechende Stimulation zur Ausschüttung von Erythrozyten. Eine Blockierung des blutbildenden Knochenmarks durch Ablagerungen von polymerisiertem Hb oder dessen Stoffwechselprodukten ist jedoch äußerst unwahrscheinlich, da in beiden Gruppen die Erythropoese in der Postdilutionsphase sehr ähnlich abläuft.

3.4.6. Renale nhpa-Clearance (Tab. 66)

Unmittelbar (innerhalb von 10-15 min) nach der ersten nhpa-Infusion verfärbte sich der Urin. Die Bestimmung des Hb im Urin wurde in den Urinproben durchgeführt, die zu den Meßzeitpunkten I, II und III entnommen wurden. Diese Abnahmezeitpunkte liegen jeweils exakt eine Stunde nach dem entsprechenden Dilutionsschritt, so daß die ausgeschiedene Hb-Menge einer stündlichen renalen Elimination entspricht. Ausgehend von der Prämisse, daß das glomerulär filtrierte freie Hb tubulär quantitativ nicht bedeutend rückresorbiert wird, bzw. rückdiffundiert, läßt sich die renale nhpa-Clearance (C_{nhpa}) wie folgt berechnen:

$$C_{nhpa} = \frac{Hb_{Urin}}{Hb_{Plasma}} \times V_{Urin} \text{ (ml/min)}$$

Diese C_{nhpa} betrug etwa 0,15 ml/min während der akuten Dilutionsvorgänge. In der Postdilutionsphase wurde C_{nhpa} nicht mehr bestimmt, da eine Gewinnung von Urinproben am wachen Hund nicht mehr möglich war. Im Mittel waren eine Stunde nach dem Austausch etwa 10% der zugeführten Hb-Menge

über den Urin ausgeschieden. Dabei schwanken die bis eine Stunde nach der letzten Dilution über den Urin ausgeschiedenen Hb-Mengen interindividuell zwischen 4% und sogar 23% der bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt infundierten Hb-Menge (Der extrem hohe Wert von 23% wurde für das Tier Hb VI errechnet, welches sich durch zwei Besonderheiten auszeichnete: versehentlich zu hohe Begleitinfusion mit entsprechend exzessiver Urinproduktion und gleichzeitig recht traumatisierende Blasenkatheterisierung).

Da die stündliche Hb-Exkretion über den Urin zu allen Meßzeitpunkten etwa 10% der zugeführten Menge betrug, liegt die Vermutung nahe, daß dieser Anteil dem monomeren Anteil von 10-15% der nhpa-Lösung entspricht und relativ rasch renal eliminiert wird.

3.4.7 Plasma-Eliminationskinetik von nhpa (Abb. 40, Tab. 51,52)

Die Plasma-Eliminationskinetik von nhpa folgt einem offenen 1-Kompartiment-Modell. Der einer Geraden folgenden Elimination liegt eine Kinetik "Nullter Ordnung" zugrunde, d.h. es ist immer mehr Substrat vorhanden als eliminiert werden kann. Die Abbildung 40 täuscht ab der 18. Stunde post einen steileren Abfall der Konzentration von freiem Hb im Plasma nur vor. Dies ist aber lediglich durch den geänderten Zeitmaßstab auf der x-Achse bedingt. Aus den gemessenen Daten wurden folgende wichtige Größen berechnet:

$$K_{El} : 0,00058 \text{ min}^{-1} = 0,0348 \text{ Std}^{-1}$$

$$T_{1/2} : 1196,12 \text{ min} = 19,94 \text{ Std}$$

$$V_D : 1606,4 \text{ ml} = 1,61 \text{ l}$$

$$Cl_{total} : 0,9 \text{ ml/min} = 55,9 \text{ ml/Std}$$

3.5. Stoffwechseluntersuchungen

3.5.1. Blut-Glukose (Abb. 41, Tab. 53)

Die Anfangswerte beider Gruppen waren nahezu gleich bei relativ geringer interindividueller Streuung. Während der Hämodilution mit nhpa kommt es zu einem langsamen Anstieg des Blutzuckers auf maximal 106 mg% nach dem dritten Austausch. Bereits in der frühen Postdilutionsphase ist eine rückläufige Entwicklung der Blut-Glukosekonzentration festzustellen, die sich auch Tage nach der Dilution noch nachweisen läßt. Das Blutzuckerniveau ist nach Nahrungsaufnahme (etwa ab der 8. Stunde post) zwar etwas höher als der Ausgangswert, aber dennoch innerhalb des physiologischen Bereichs. Der während des gesamten Beobachtungszeitraums höchste gemessene Blutzuckerwert betrug hier 134 mg%. Während der Dilution mit HA 5 kommt es zu einem deutlichen schrittweisen Blutzuckeranstieg. So wurde nach dem dritten Austausch ein Maximum mit 171 mg% erreicht. Dieser Wert wurde zwar 2 Stunden später noch etwas überschritten, jedoch erfolgte in der frühen Postdilutionsphase nun ein rascher Abfall auf Normalwerte. Ab der 9. Stunde post dilutionem verläuft die Kurve der Blutzuckerwerte nahezu identisch wie in der nhpa-Gruppe. Auch im weiteren Verlauf ist kein wesentlich unterschiedliches Verhalten beider Gruppen festzustellen. Der Maximalwert der Blut-Glukose betrug in dieser Gruppe 257 mg% und wurde in der 2. Stunde post dilutionem bei einem Tier gemessen.

3.5.2. Laktat (Abb. 42, Tab. 54)

Nach Abschluß der Präparationsvorgänge fanden wir in beiden Gruppen relativ hohe Ausgangswerte mit breiter Streuung. In der nhpa-Gruppe kam es zunächst mit dem ersten Dilutionsschritt zu einer weiteren Zunahme der Laktatkonzentration, während es bei der fortschreitenden Hämodilution sowie in der unmittelbaren Postdilutionsphase kontinuierlich zu einem deutlichen Abfall der hohen Ausgangswerte zu Normalwerten hin kam. Mehrere Tage nach der Dilution fanden wir

zwar einen weiteren diskreten Anstieg bei allerdings ausgeprägter interindividueller Streuung. Die Messungen am 9. bzw. 12. Tag stellen Einzelbefunde dar.

Auch in der HA 5-Gruppe stellten wir einen Anstieg von den bereits erhöhten Ausgangswerten während des ersten Dilutionsschrittes fest. Wenngleich in der frühen Postdilutionsphase ein weiterer Anstieg zu verzeichnen war, so folgte doch der weitere Verlauf sowohl der frühen als auch der späten Postdilutionsphase im wesentlichen demjenigen der nhpa-Gruppe.

3.5.3. Freie Fettsäuren (Abb. 43, Tab. 55)

Bei nahezu identischen Ausgangswerten fanden wir zu allen Zeitpunkten ausgeprägte intra- und interindividuelle Streuungen dieses Parameters. In der nhpa-Gruppe erfolgte mit dem ersten Dilutionsschritt ein geringer Anstieg. Bei weiterer Hämodilution sowie in der frühen Postdilutionsphase stellten wir einen Rückgang auf den Ausgangswert fest. Lediglich 24 Stunden nach abgeschlossener Hämodilution fanden wir mit 1,05 mmol/l einen gering über die Norm erhöhten Wert, danach jedoch wieder Normalwerte der freien Fettsäuren. In der HA 5-Gruppe konnten wir während der Dilution einen Anstieg bis 0,98 mmol/l messen. In der frühen Postdilutionsphase lagen die von uns gemessenen Blutkonzentrationen der freien Fettsäuren etwas oberhalb des Niveaus dieses Parameters in der nhpa-Gruppe, ohne jedoch eindeutige pathologische Werte anzunehmen. In der späteren Postdilutionsphase fanden wir wieder Konzentrationen im Bereich des Ausgangswertes.

3.5.4. Triglyceride (Abb. 44, Tab. 56)

Wir fanden zwar unterschiedliche Ausgangswerte in beiden Gruppen, diese lagen aber im unteren Normbereich bei ausgeprägter interindividueller Streuung. In der nhpa-Gruppe fand während der drei Dilutionsschritte ein kontinuierlicher Abfall auf etwa 14 mg% nach der letzten Dilution statt. Danach erfolgt zunächst ein Wiederanstieg der Mittelwerte

auf das Ausgangsniveau. Dieser Wiederanstieg ist nur durch zwei Tiere bedingt (Hb VIII, Hb IX), da die Triglycerid-Mittelwerte des Restkollektivs bei etwa 26 mg% blieben. Sechs Stunden nach Dilutionsende fanden wir den gleichen Wert wie unmittelbar nach dem letzten Austausch, wobei sich hier die Tiere Hb VIII und Hb IX wie das Restkollektiv verhielten. Zwei bzw. drei Tage nach dem Austausch waren die Prädilutionswerte zwar überschritten worden, lagen aber immer noch im Normbereich.

Auch in der HA 5-Gruppe fanden wir einen kontinuierlichen der Dilution folgenden Abfall der Triglyceride auf etwa 25 mg% nach dem letzten Austausch. Auf diesem niedrigen Niveau blieben die Triglyceride auch in der gesamten frühen Postdilutionsphase praktisch konstant. Auch in dieser Gruppe wurde ein bzw. zwei Tage nach Versuchsende der Ausgangswert leicht überschritten.

Unter Berücksichtigung der "Ausreißer" Hb VIII und Hb IX fanden wir also in beiden Gruppen ein gleichsinniges Verhalten: Abfall auf subnormale Werte während der Dilution und der frühen Postdilutionsphase, gefolgt von einer Normalisierung in der späteren Postdilutionsphase (d.h. mit der Nahrungsaufnahme).

3.6. Untersuchungen zur Nierenfunktion

3.6.1. Serum-Elektrolyte

3.6.1.1. Natrium (Abb. 45, Tab. 57)

Sowohl während der akuten Dilutionsvorgänge als auch in der frühen und späten Postdilutionsphase veränderte sich die Serum-Natriumkonzentration in beiden Gruppen nahezu nicht und blieb im Mittel bei 146 mval/l.

3.6.1.2. Kalium (Abb. 46, Tab. 58)

Einer geringen initialen (dilutionsbedingten) Abnahme in der nhpa-Gruppe folgt ein Wiederanstieg auf den Ausgangswert in der frühen Postdilutionsphase (bis 24 Stunden post). Der später gefundene Anstieg am 4. und 5. Tag post ist auf die Entnahmetechnik zurückzuführen. In der späteren Post-

dilutionsphase hatten sich die meisten Tiere den zentral-venösen Katheter entfernt, so daß sie zur Blutentnahme jeweils neu punktiert werden mußten, woraus eine stärkere Traumatisierung des Blutes resultierte. In der HA 5-Gruppe war der initiale dilutionsbedingte Abfall des Serum-Kaliums deutlicher ausgeprägt. Auch blieb der Kalium-Wert bis 24 Stunden post noch unter dem Ausgangswert, verhielt sich aber in der späteren Postdilutionsphase ebenso wie in der nhpa-Gruppe. Als Erklärung für das Verhalten des Serum-Kalium mehrere Tage nach der Dilution darf dieselbe o.g. Entnahmetechnik verantwortlich gemacht werden. Insgesamt liegen also während der Dilution sowie im Zeitraum von Stunden danach die Kalium-Werte der nhpa-Gruppe auf einem etwas höheren Niveau als in der HA 5-Gruppe. Dieser Unterschied verschwindet bereits nach 24 Stunden. Ursache dürfte der unterschiedliche Kalium-Gehalt der Dilutionslösungen sein (nhpa : 4,5-5,2 mval/l; HA 5 : 1 mval/l).

3.6.2. Serum-Kreatinin (Abb. 47, Tab. 59)

Der Ausgangswert der nhpa-Gruppe betrug 0,93 mg%. Dieser Wert blieb während der Dilutionsvorgänge sowie in der frühen Postdilutionsphase weitgehend konstant. Nach 24 Stunden wird mit 1,02 mg% ein etwas höherer Kreatinin-Spiegel gefunden. Während der Untersuchungszeitpunkte bis fünf Tage nach Dilution bleibt das Kreatinin auf einem etwas höherem Niveau (0,99 mg%) während die untersuchten Tiere 9 Tage nach der Dilution wieder den Ausgangswert zeigten. Diese Kreatininerhöhung ist durch drei Tiere bedingt (Hb VII, Hb IX und Hb XII), welche in der frühen (Hb IX) bzw. in der späten Postdilutionsphase (Hb VII und Hb XII) Kreatininanstiege bis maximal 1,28 mg% zeigten (Hb XII 4 Tage post), die aber im späteren Verlauf wieder rückläufig waren, Das Verhalten der endogenen Kreatininclearance während der Dilutionen wird später für diese Tiere gesondert betrachtet werden. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß aufgrund der

Serum-Kreatininkonzentration selbst bei so extremer Belastung mit freiem Hb (im Mittel 6g Hb/kg) keine eindeutigen Hinweise auf eine bedeutsame und dauerhafte Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu erheben waren.

Von einem etwas niedrigeren Ausgangswert der HA 5-Gruppe mit 0,83 mg% erfolgt eine deutliche Abnahme während der Dilution sowie in der frühen Postdilutionsphase. Auch bei den am 8. Postdilutionstag kontrollierten Tieren lagen die Kreatininwerte mit 0,77 mg% noch gering unter dem Ausgangswert. Es wurden zu keinem Zeitpunkt Werte über 1,0 mg% gemessen.

3.6.3. Stündliche Urinmenge (Abb. 48; Tab. 60)

Während der Austauschvorgänge erfolgte eine Infusion mit Ringerlösung (RL) bei einer Zufuhr rate von 10 ml/kg x Std. Ferner muß man für Spülvorgänge der intravasalen Katheter und für die HZV-Bestimmungen weitere 100 ml NaCl veranschlagen. Die Tiere erhielten somit während des akuten Versuchsteiles (Dilution) jeweils etwa 700 ml (RL + NaCl). Bis zum Beginn des ersten Austauschs betrug die Infusion ca. 5ml/kg RL, weshalb die Ausgangswerte der stündlichen Urinproduktion bei der nhpa-Gruppe mit 1,4 ml/kg und bei der HA 5-Gruppe mit 1,0 ml/kg unter den Werten der Dilution lagen. Während der Austauschvorgänge nimmt in der nhpa-Gruppe die Urinmenge/kg x Std kontinuierlich von 3,5 auf 11,1 ml zu. Wie bereits erwähnt, lief bei Tier Hb VI die Infusion versehentlich zu schnell ein, worauf die hohe Urinproduktion dieses Tieres zurückzuführen ist. Während der akuten Dilutionsvorgänge in der HA 5-Gruppe blieb die Urinproduktion nahezu konstant bei etwa 4,5 ml/kg x Std.

Obwohl ein deutlich unterschiedliches Verhalten in beiden Gruppen zu verzeichnen ist, sollte man in der Bewertung der Ergebnisse zurückhaltend sein. Da es uns leider nicht bei allen Hunden gelang, einen Blasen Katheter korrekt zu platzieren, erfolgte die Gewinnung der Urinproben bei den übrigen Tieren durch manuelle Exprimierung der Harnblase.

Wegen dieser methodischen Schwierigkeiten sind die Ergebnisse der Urinbestimmungen sowie der Berechnung von Kreatinin-Clearance und Hb-Ausscheidung im Urin (nhpa-Clearance) mit Vorbehalt zu betrachten. Eine eindeutige und für beide Kollektive vergleichende Aussage darf somit nicht getroffen werden. Desweiteren verbietet sich auch eine exakte statistische Bearbeitung. Es wurden daher auch für alle Urinparameter nicht die Mittelwerte \bar{x} sondern die Medianwerte \tilde{x} angegeben.

3.6.4. Natrium-Ausscheidung im Urin (Abb. 49, Tab. 61)

Wie bereits erwähnt, veränderten sich die Serum-Konzentrationen für Natrium weder in der HA 5- noch in der nhpa-Gruppe. Sie blieben mit ca. 146 mval/l sowohl während der Dilutionsvorgänge als auch in der Postdilutionsphase konstant. Dies ist insofern bemerkenswert, als die gesamte Natriumzufuhr in beiden Gruppen unterschiedlich war. Die gesamte Natriumzufuhr errechnet sich aus dem Natriumgehalt der Dilutionslösungen zuzüglich demjenigen der begleitenden Infusion. Die gesamte Natriumzufuhr betrug in der HA 5-Gruppe ca. 145 mval und in der nhpa-Gruppe ca. 245 mval. Der Unterschied erklärt sich aus dem differenten Natriumgehalt der Dilutionslösungen (HA 5 : 31 mval/l, nhpa : 138 mval/l). Die Medianwerte der Natrium-Konzentration im Urin beider Gruppen verhielt sich während der Dilution wie folgt: Von einem in beiden Gruppen relativ niedrigen Ausgangswert kommt es während der Dilution zu einer Steigerung der Natrium-Ausscheidung im Urin. Dabei bleibt der in der nhpa-Gruppe nach initialer Steigerung gefundene Wert nahezu konstant, während es in der HA 5-Gruppe zu einer kontinuierlichen Zunahme der Natriumausscheidung im Urin bei fortschreitender Dilution kam. In beiden Gruppen wird also das erhöhte Natriumangebot von einer erhöhten Natriumausscheidung gefolgt, wobei in der nhpa-Gruppe etwas mehr Natrium retiniert wird als in der HA 5-Gruppe.

3.6.5. Kalium-Ausscheidung im Urin (Abb. 50, Tab. 62)

Wie bereits erwähnt, verhalten sich die Kaliumkonzentrationen im Serum beider Gruppen während der Dilutionsvorgänge unterschiedlich: weitgehende Konstanz bei nhpa, Abfall während der HA 5-Dilution. Dieses unterschiedliche Verhalten läßt sich mit dem differenten Kaliumgehalt der Dilutionslösungen erklären (HA 5 : 1 mval/l, nhpa : 5 mval/l).

Die Medianwerte der Kalium-Konzentration im Urin beider Kollektive zeigten während der Dilution folgendes Verhalten: Den auffallend hohen Ausgangswerten in beiden Gruppen folgt während der Dilution eine Reduktion auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes zum Versuchsende hin. Zu fast allen Untersuchungszeitpunkten war die Kalium-Konzentration im Urin beider Gruppen ähnlich. In beiden Gruppen ist eine initiale Reduktion der hohen renalen Kalium-Exkretion zu finden. Dieser sinnvolle Sparmechanismus schützte die Tiere beider Kollektive vor hohen Urin-Kalium-Verlusten bei gesteigerter Urinausscheidung.

3.6.6. Natrium/Kalium-Quotient im Urin (Abb. 51, Tab. 63)

Dieser Quotient gibt grobe Hinweise auf das Verhalten tubulärer Resorptionsfunktionen. Die tubuläre Resorption von Natrium und die Exkretion von Kalium stehen u.a. unter dem Einfluß von Aldosteron. Bei den von uns untersuchten Tieren zeigte dieser Quotient folgende Verhalten:

Von auffallend niedrigen Ausgangswerten erfolgte eine weitgehende Normalisierung während der Dilution in beiden Gruppen. Es fanden sich also auch anhand dieses Parameters keine Hinweise auf eine akute Beeinträchtigung tubulärer Funktionen während der Dilution mit nhpa; dies ist umso bemerkenswerter, als diese Tiere im Mittel 6 g freies Hb/kg erhielten.

3.6.7. Endogene Kreatininclearance C_{Kr} (Tab. 64, 65)

Die endogene Kreatininclearance stellt ein Maß für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) dar. Für Plasmakonzentrationen des Kreatinins zwischen 0,8 und 1,1 mg% ist die aktive Sekretion von Kreatinin bedeutungslos. Bei Plasma-Kreatinin-Werten über 2 mg% kann aber die C_{Kr} größer sein als das glomeruläre Filtrat (DEETJEN 1973).

Die C_{Kr} berechnet sich nach der Formel:

$$C_{Kr} = \frac{\text{Kreatinin}_{\text{Urin}}}{\text{Kreatinin}_{\text{Serum}}} \times V_{\text{Urin}} \text{ (ml/min)}$$

Die Normalwerte des Menschen bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ KOF betragen für die GFR ca. 125 ml/min, entsprechend etwa $72 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ KOF.

Die von uns berechneten Medianwerte für die C_{Kr} zeigten folgendes Verhalten: Zuerst sei bemerkt, daß die Clearance-Bestimmung zum Zeitpunkt 0 nicht mit den späteren Zeitpunkten verglichen werden kann, da das Infusionsregime bis zu diesem Zeitpunkt von der späteren Infusionsmenge sich unterschied. Die zum ersten Dilutionszeitpunkt (I) hohen Werte für die C_{Kr} gehen während der weiteren Dilution auf die Normalwerte (etwa $70 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$) zurück. Es wurden aber in beiden Gruppen unmittelbar nach der doch extremen Hämodilution keine eindeutig pathologischen Werte registriert.

Die gesonderte Betrachtung der C_{Kr} bei den nhpa-Tieren mit Serum-Kreatininerhöhung zeigt kein eindeutig unterschiedliches Verhalten zum Restkollektiv. Insbesondere ist die C_{Kr} für das Tier Hb IX trotz eines Anstieges des Serum-Kreatinin auf 1,21 mg% nicht vermindert, eher sogar höher als bei den übrigen Tieren. Das gleiche gilt auch für das Verhalten der Natriumkonzentration im Urin als Parameter tubulärer Resorptionsfunktionen bei den o.g. Tieren.

4. DISKUSSION

4.1. Sauerstofftransport

Nachdem bereits AMBERSON et al 1934 die sauerstofftransportierende Fähigkeit von Hämoglobinhaltigen Ringerlösungen beschrieben und auch 1949 über ihre erste Anwendung beim Menschen berichteten, so dauerte es immerhin noch nahezu 20 Jahre bis RABINER et al 1967 als erste das Erythrozytenstroma als unerwünschte bzw. schädliche Verunreinigung der Hämoglobin-Lösungen erkannten. Diese Feststellung wurde dann durch weitere Untersuchungen untermauert (SCHMIDT et al 1967, BIRDORF et al 1970, COCHIN et al 1972, STONE 1979). Die danach benutzten Hämoglobin-Lösungen wurden als "stroma-frei" bezeichnet und waren je nach experimentellem Aufbau mehr oder weniger in der Lage, Sauerstoff zu binden, zu transportieren und ihn an das Gewebe abzugeben. Diese ersten stromafreien Hämoglobin-Lösungen (SFH-Lösungen) zeichneten sich jedoch durch eine außerordentlich hohe O_2 -Affinität des Hämoglobins aus (Halbsättigungsdruck P_{50} etwa 12-15 mmHg), so daß nur unter extrem niedrigen p_{VO_2} -Bedingungen diese SFH-Lösungen auch Sauerstoff an die Gewebe abgeben konnten (RABINER et al 1967, KAPLAN et al 1975, SUNDER-PLASSMANN et al 1975, De VENUTO et al 1976, 1982, MESSMER et al 1976, 1977, 1978, MOSS et al 1976, GREENBURG et al 1977, 1979, SEHGAL et al 1980, ROSEN et al 1982). Da für diese hohe O_2 -Affinität des Hämoglobins vor allem der Verlust des intraerythrozytären Effektors 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) verantwortlich gemacht werden konnte (VALTIS et al 1954, CHANUTIN et al 1967, BENESCH et al 1968, DAWSON et al 1970, SALHANY et al 1970, SHAPELL et al 1972, GREENBURG et al 1977), wurde nunmehr versucht, die SFH-Lösung mit 2,3-DPG anzureichern (BONHARD 1973). Dieser Effektor dissoziierte jedoch rasch vom Hämoglobinmolekül ab und wurde außerordentlich schnell renal eliminiert. Erst die Einführung von Pyridoxalphosphat als länger haftender Effektorersatz für 2,3-DPG führte zu besserem

Desoxygenierungsverhalten von SFH (BENESCH et al 1969, BONHARD 1976). Der O_2 -Halbsättigungsdruck P_{50} ließ sich damit auf ca. 32 mmHg anheben, die O_2 -Dissoziationskurve verschob sich merklich nach rechts. Diese pyridoxalierte SFH-Lösung wurde als "Super-Hb" insbesondere für Perfusionen verwandt, sei es für isolierte Extremitätenperfusionen, sei es für Untersuchungen bei kardioplegischer Koronarperfusion (ELERT et al 1979, 1980, 1981, OTTERMANN 1980, STEINAU et al 1980). Da jedoch auch diese pyridoxalierten SFH-Lösungen aufgrund rascher glomerulärer Filtration über eine zu kurze intravasale Verweildauer verfügten (De VENUTO et al 1978, GREENBURG et al 1982) und damit als Blutersatz nicht besonders geeignet waren, bemühten sich insbesondere die Arbeitsgruppen um BONHARD und De VENUTO darum, durch intermolekulare Vernetzung eine ausreichende Plasma-Halbwertszeit bei physiologischem P_{50} zu erreichen (BONHARD et al 1982, De VENUTO et al 1983). Die ersten vernetzten pyridoxalierten SFH-Lösungen zeigten eine im wesentlichen zufriedenstellende O_2 -transportierende Eigenschaft (BAUR et al 1978, LENZ et al 1978, RADKE et al 1978, JESCH et al 1976, 1982, DUDZIAK et al 1980, De VENUTO et al 1982), obgleich der P_{50} nur bei etwa 20 mmHg lag. Andere Modifikationen des Hämoglobinmoleküls, so z.B. die Vernetzung mit Dextran (TAM et al 1976, BLUMENSTEIN et al 1978) degradierten die Hämoglobin-Lösung zum reinen "Plasmaexpander", da die O_2 -Affinität dieser Verbindung so groß war, daß unter physiologischen pO_2 -Bedingungen kein Sauerstoff mehr an die Gewebe abgegeben werden konnte. Auch führten Versuche, das stromafreie Hämoglobin in Liposomen "einzuschließen" nicht zu den erwünschten Erfolgen (DJORDJEWICH et al 1980, 1981, 1982). Weitere herstellungstechnische Verbesserungen der pyridoxalierten vernetzten SFH-Lösung durch BONHARD und Mitarbeiter gipfelten dann in der von uns angewandten SFH-Lösung vom Typ "nhpa" mit einem in vitro P_{50} von ca. 27 mmHg (BONHARD et al 1982).

Der Unterschied zwischen den früheren SFH-Lösungen und der von uns untersuchten vom Typ "nhpa" liegt weniger im Vermögen, O_2 zu binden und auch zu transportieren - also

im Oxygenierungsverhalten -, als vielmehr in der Fähigkeit, diesen Sauerstoff auch an die Gewebe bei physiologischem pO_2 abzugeben - also im Desoxygenierungsverhalten (BONHARD et al 1982, 1983, KOTHE et al 1983, LENZ et al 1983, 1983 a, HOBHAHN et al 1983, 1983 a, KLEIN et al 1983, 1983 a, OTTERMANN 1983, 1983 a). Wir konnten nachweisen, daß bei gemischtvenösen pO_2 -Werten um 40-50 mmHg der an "nhpa" gebundene Sauerstoff vom ersten Augenblick am peripheren O_2 -Austausch teilnahm. Dies war insbesondere erkenntlich an einer $avDO_2$ des Plasma-Hb, die bei steigender Menge plasmatisch verfügbaren Sauerstoffs auch noch zunahm. Es wurde also dieser nhpa-gebundene Sauerstoff bereits zu einem Zeitpunkt extrahiert, als die erythrozytäre O_2 -Ausschöpfung noch bei 30% lag. Dies steht im krassen Gegensatz zu Befunden, die mit den früher benutzten unvernetzten SFH-Lösungen erhoben wurden und beweist die Überlegenheit der neuen SFH-Lösung vom Typ "nhpa". Bei den ersten SFH-Lösungen wurde eine plasmatische O_2 -Freisetzung erst bei erythrozytären O_2 -Extraktionsraten über 40-50% beschrieben (KAPLAN et al 1975, MESSMER et al 1978) bei gleichzeitig extrem niedrigen zentralvenösen pO_2 -Werten.

An dieser Stelle müssen allerdings einige Bemerkungen zur Bedeutung des gemischtvenösen pO_2 ($p_{\bar{V}}O_2$) und seiner Aussagekraft gemacht werden. Das gemischtvenöse Blut in der A. pulmonalis setzt sich aus Blut zusammen, das zunächst völlig verschieden mit O_2 gesättigt, sich erst nach dem Verlassen des rechten Ventrikels endgültig mischt und dadurch eine einheitliche Sättigung erreicht. So ist das Blut der Vena cava inferior sauerstoffreicher als das der Vena cava superior. Diese Unterschiede erklären sich mit den verschiedenen Anteilen des gesamten Herzzeitvolumens, mit dem die verschiedenen Organe perfundiert werden und deren unterschiedlicher O_2 -Extraktionsrate. So wird z.B. in der Niere eine außerordentlich niedrige $avDO_2$ gefunden, während das Myokard nahezu maximal O_2 extrahiert selbst ohne Belastung (BRETTSCHNEIDER et al 1957). Aus diesem Grund stellt auch das Myokard das limitierende Organ dar

bezüglich der Toleranz extremer Hämodilutionen. Denn bei einer Erniedrigung des O_2 -Gehaltes kann die O_2 -Extraktion fast nicht mehr und die Durchblutung beim Gesunden nur um den Faktor 2-4 gesteigert werden. Bei einem koronarinsuffizienten Herzen ist aber die Koronarperfusion der gefährdeten Bezirke in Ruhe bereits maximal ausgenutzt. Dies ist auch der Grund dafür, daß sich bei dieser Patientengruppe die bereits seit Jahren bekannte und in unterschiedlichem Ausmaß auch klinisch angewandte Methode der limitierten normovolämischen Hämodilution verbietet, bzw. warum Hkt-Werte von 30% nicht unterschritten werden dürfen bzw. sollten.

Wenngleich der $p_{\bar{V}O_2}$ auch heute noch als wertvoller Parameter der globalen O_2 -Versorgung des Gesamtkörpers gilt (MILLER 1982, SHIBUTANI et al 1983), so sind doch sicherlich einige Korrekturen bezüglich seiner Aussagekraft angebracht. So fand SHIBUTANI bei kritischer Erniedrigung der O_2 -availability unter $330 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ eine weitere Reduktion der gemischtvenösen O_2 -Sättigung ($S_{\bar{V}O_2}$) bei nahezu konstantem $p_{\bar{V}O_2}$. Dies ist nur möglich über eine Rechts-Verschiebung der O_2 -Dissoziationskurve, was durch entsprechende Messungen von $S_{\bar{V}O_2}$ und $p_{\bar{V}O_2}$ auch deutlich demonstriert werden konnte (BRYAN-BROWN 1983). Zum Verständnis dieser Befunde sind einige Bemerkungen über das Verhalten der Standard- O_2 -Dissoziationskurve notwendig. Sie spiegelt die Abhängigkeit der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff vom aktuellen pO_2 wieder. Diese Abhängigkeit folgt einer S-förmigen Kurve, wobei für unsere Betrachtung nur der Bereich des pO_2 von 30-150 mmHg von Bedeutung ist. Unterhalb dieses Bereiches besteht eine lebensbedrohliche Hypoxie, oberhalb eines pO_2 von 150 mmHg erfolgt keine bedeutsame Zunahme der O_2 -Sättigung mehr. Oberhalb eines pO_2 von 150 mmHg kommt es zu einer Zunahme des Gesamt- O_2 -Gehaltes nur über eine quantitativ meist bedeutungslose Steigerung des physikalisch gelösten Sauerstoffs. Sowohl die Lage als auch der Verlauf (Steilheit) der O_2 -Dissoziationskurve werden wesentlich vom Halbsättigungsdruck P_{50} beeinflusst.

Veränderungen des P_{50} werden deshalb infolge des völlig unterschiedlichen Verlaufes der O_2 -Dissoziationskurve bedeutsame Konsequenzen für die O_2 -Aufnahme in der Lunge und die O_2 -Abgabe im Gewebe haben. Deshalb sind die Veränderungen des P_{50} als Schutzmechanismen gegen eine ungenügende O_2 -Versorgung der Gewebe zu werten (FINCH et al 1972, TUREK et al 1973, TIEN 1979, BRYAN-BROWN 1980, SOLD 1982). So nimmt der P_{50} zu (= Abnahme der O_2 -Affinität, d.h. erleichterte O_2 -Abgabe an die Gewebe) bei fallendem Hb (Hämorrhagie, Anämie), fallendem pH (Azidose), sowie bei steigender Temperatur (Fieber). Die Folge davon ist eine Rechts-Verschiebung der O_2 -Dissoziationskurve mit Abflachung des nahezu linearen Anteils, so daß bei gleichem $p_{\bar{V}}O_2$ jetzt wesentlich mehr O_2 freigesetzt werden kann (durch Abnahme von $S_{\bar{V}}O_2$). Das gleiche gilt für umgekehrte Verhältnisse. Der $p_{\bar{V}}O_2$ ist aber immer eine Resultante des P_{50} und damit der $S_{\bar{V}}O_2$ und nicht umgekehrt.

Untersuchungen des Gewebe- pO_2 mittels Platin-Mehrdrahtelektroden und gleichzeitige Messungen der venösen Organ- pO_2 -Werte ergaben, daß bis zu 60% der Gewebe- pO_2 -Werte unter den korrespondierenden venösen pO_2 -Werten lagen. Dies wird damit erklärt, daß ein erheblicher Teil des die Organe perfundierenden Blutes mit hoher Stromstärke durch die Kapillaren fließen dürfte, aus denen u.a. wegen zu kurzer Kontaktzeit nur wenig Sauerstoff entnommen werden kann (KESSLER 1981). Der gleiche Autor konnte auch nachweisen, daß der am Ende einer Kapillare gemessene pO_2 von der Gesamtlänge der Kapillare abhängt: je kürzer die Kapillare, desto höher der End- pO_2 und umgekehrt. Dadurch soll es in den kurzen Kapillaren zur Ausbildung einer "Kurzschluß-Kapillar-Perfusion" kommen (KESSLER et al 1976). Somit bedeutet ein hoher bzw. angestiegener venöser pO_2 nicht unbedingt auch gleichzeitig eine Verbesserung der Gewebeoxygenation, da auch ein Großteil des oxygenierten Blutes durch die o.g. "Kurzschluß-Kapillare" strömen kann, ohne selbst am O_2 -Austausch teilzunehmen. Andererseits kann

aber unter Umständen auch ein "normaler" $p_{\bar{v}}O_2$ nur über eine extreme Verschiebung der O_2 -Dissoziationskurve bei hoher Entsättigung des Blutes ermöglicht werden. Die Beurteilung des $p_{\bar{v}}O_2$ setzt also die Kenntnis von Hkt, pH, Temperatur und somit des P_{50} oder der $S_{\bar{v}}O_2$ voraus, da Lage und Steilheit der O_2 -Dissoziationskurve den $p_{\bar{v}}O_2$ bestimmen.

Bei k o n v e n t i o n e l l e r H ä m o d i l u t i o n reflektieren hohe $p_{\bar{v}}O_2$ -Werte nicht unbedingt eine global verbesserte Gewebeoxygenation, sondern sie weisen vielmehr hin auf eine veränderte regionale Perfusion mit Ausbildung von "Kurzschluß-Kapillar-Perfusion" (MESSMER et al 1973). Diese vermehrte Perfusion ohne gleichzeitig gesteigerte O_2 -Extraktion führt dann zu hohen venösen pO_2 -Werten, welche ihrerseits in einem hohen gemischtvenösen pO_2 ihren Ausdruck finden. Diese dilutionsbedingte "Eröffnung" von Kapillaren wird durch eine hämatokritabhängige Reduktion des peripheren Widerstandes reflektiert.

Wenn - wie zu vermuten - bei H ä m o d i l u t i o n m i t n h p a Kapillarbezirke in geringerem Ausmaß oder gar überhaupt nicht eröffnet werden (in unserer Untersuchung nahm der periphere Widerstand eher zu), so kann auch keine "Kurzschluß-Kapillar-Perfusion" stattfinden. Dann aber würde der gleich hohe $p_{\bar{v}}O_2$ wie in der HA 5-Gruppe tatsächlich eine adäquate bzw. eine bessere globale Gewebeoxygenation widerspiegeln. Zumindest wäre der $p_{\bar{v}}O_2$ aussagekräftiger als in der Kontrollgruppe bezüglich der globalen Gewebeoxygenation. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß - im Einklang mit CAIN (1977) - die größere O_2 -availability - wie z.B. bei nhpa-Dilution - einen besseren O_2 -Austausch zu gewährleisten vermag bei sonst nominell gleichem p_aO_2 und $p_{\bar{v}}O_2$. Wie erwähnt, deutet ein niedriger $p_{\bar{v}}O_2$ bzw. ein Trend zu niedrigen $p_{\bar{v}}O_2$ -Werten beim gleichen Individuum möglicherweise auf eine gestörte Gewebeoxygenation hin. Dagegen ist ein Anstieg des $p_{\bar{v}}O_2$ keineswegs Garant für eine verbesserte Gewebeoxygenation (MILLER et al 1979).

Wir fanden bei unseren Untersuchungen zwar einen abfallenden Trend des $p_{\bar{v}O_2}$ in beiden Gruppen (Abb. 19, Tab. 26), meinen aber, daß bei vergleichbaren $p_{\bar{v}O_2}$ -Werten in beiden Gruppen während extremer Hämodilution diejenigen der nhpa-Gruppe die günstigere Situation darstellen. Wir erklären das damit, daß sich die hämodynamischen Parameter - die ihrerseits den $p_{\bar{v}O_2}$ von sich aus beeinflussen - in den beiden Gruppen so unterschiedlich verhielten.

So kann in der HA 5-Gruppe das extrem gesteigerte HZV bei gleichbleibendem O_2 -Verbrauch schon alleine einen hohen $p_{\bar{v}O_2}$ z.B. durch "Kurzschluß-Kapillar-Perfusion" bewirken. Die extreme Abnahme der Blutviskosität in dieser Gruppe führt wahrscheinlich zur Eröffnung vorher nicht oder nicht in dem Ausmaß perfundierter Kapillaren, ohne daß diese Perfusionssteigerung mit einer gleichzeitig verbesserten Gewebeoxygenation einhergehen muß. Diese "kapillaren Kurzschlüsse" wirken im Sinne einer arterio-venösen Fistel mit konsekutiver Steigerung des venösen pO_2 (MESSMER et al 1973, KESSLER 1981).

Wenden wir das FICK sche Prinzip auf die nhpa-Gruppe an, so ergibt sich unter der Prämisse, daß sich der periphere Widerstand in dieser Gruppe nicht verändert hat, und daß HZV und O_2 -Verbrauch nahezu gleich blieben, daß auch an der Gewebepерfusion keine bedeutsamen Flußänderungen auftraten. Somit würde ein nominell gleicher $p_{\bar{v}O_2}$ - bei fehlender Mikroperfusionenzzunahme und somit bei fehlendem "Kapillar-Kurzschluß" - eher für eine günstigere Gewebeoxygenation sprechen als bei HA 5-Dilution.

In der nhpa-Gruppe veränderten sich weder der arterielle noch der gemischtvenöse pH-Wert bzw. der Base excess wesentlich. Auffallend sind die niedrigen Ausgangswerte des pH, welche nicht eindeutig zu erklären sind. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe kam es jedoch weder zur Entwicklung einer metabolischen noch einer respiratorischen Azidose. Dies ist möglicherweise in dem hohen pH-Wert (pH = 7,6) der nhpa-Lösung begründet, welche somit zwar zu keiner Alkalisierung führte, aber die Entwicklung

eines weiteren pH-Abfalls verhinderte. Damit käme dies-
bezüglich der von uns verwandten nhpa-Lösung eine mögliche
protektive Wirkung in zweierlei Hinsicht zu:

1. durch den der Lösung eigenen pH-Wert und
2. durch die Pufferkapazität des stromafreien Hämoglobins
als Eiweißkörper.

Der Entzug von nahezu 75% der Erythrozyten und deren Ersatz
mit der 8,5%igen nhpa-Lösung führte nicht einmal zu einer
Halbierung des arteriellen O_2 -Gehaltes. Dies belegt eindeutig
die O_2 -transportierende Eigenschaft dieser neuen SFH-
Lösung. Ferner ist hier von Bedeutung, daß dieses Resultat
mit einer inspiratorischen O_2 -Konzentration von 33% erzielt
wurde. Es sind also für eine komplette Beladung des nhpa
mit Sauerstoff keine erhöhten inspiratorischen O_2 -Konzentra-
tionen erforderlich; dies ist dagegen für eine quantitativ
bedeutsame Beladung der Fluosole mit Sauerstoff absolute
Bedingung. Der klinisch akzeptable O_2 -Gehalt von ca. 9 Vol%
(ZANDER 1981) war nur möglich mit Hilfe des an nhpa in der
Plasmaphase gebundenen Sauerstoffs. Dieser extraerythrozytär
zur Verfügung stehende Sauerstoff nimmt von Anfang an am
peripheren O_2 -Austausch teil. Es ist also nicht wie bei
früheren Typen von SFH erforderlich, den pO_2 im venösen
Bereich extrem zu senken, um so eine O_2 -Abgabe überhaupt
erst zu ermöglichen. Der an nhpa gebundene Sauerstoff wird
wohl nicht erst dem Erythrozyten entzogen und dann später
einmal wieder freigegeben, sondern sofort und direkt vom
nhpa. Wir fanden, daß zu einem Zeitpunkt, zu dem die
Erythrozyten bereits maximal Sauerstoff extrahierten, die
 O_2 -Extraktionsrate von nhpa bei erst ca. 30% lag. Dies
läßt sich so interpretieren, daß dieser plasmatische Sauer-
stoff als "Reserve" gesehen werden kann. Dieser "Pool"
wird dann ausgeschöpft, wenn der p_{VO_2} unter 40 mmHg sinkt
oder erythrozytär kein Sauerstoff mehr verfügbar ist (z.B.
bei totalem Blutaustausch). Diese anhand unserer Untersuchung
festgestellte höhere O_2 -Affinität (bei Hunden!) von nhpa
unter der Bedingung der extremen Hämodilution war jedenfalls

bei den mit nhpa ausgetauschten Tieren klinisch ohne wesentliche Bedeutung. Der von uns durchgeführte Austausch von $3/4$ der zirkulierenden Erythrozyten führte bei unseren Versuchstieren aber auch in der Kontrollgruppe noch nicht in bedrohliche Bereiche des Sauerstoffmangels. Allerdings unterschritt in der HA 5-Gruppe der verfügbare Sauerstoff (O_2 -av) am Versuchsende bereits den in der Literatur mitgeteilten kritischen Bereich, während dies bei den mit nhpa diluierten Tieren nicht der Fall war. Die initiale Zunahme der O_2 -availability bei HA 5-Dilution steht im Einklang mit früheren Untersuchungen zur isovolämischen Hämodilution (MESSMER et al 1972, 1973, 1974, 1975, SUNDER-PLASSMANN et al 1976) und ist ausschließlich dilutions- bzw. viskositätsbedingt. Bei der extremen Hämodilution lag die O_2 -availability in der nhpa-Gruppe aber trotz gleichbleibendem HZV oberhalb derjenigen O_2 -av der HA 5-Gruppe. Um dieses Ziel zu erreichen mußte in der Kontrollgruppe das HZV (spontan) mehr als verdoppelt werden. Die O_2 -availability lag bei nhpa-Dilution immer außerhalb des von SHIBUTANI et al (1982) und CAIN (1977) definierten kritischen Bereiches, während diese Grenze in der HA 5-Gruppe zum Schluß bei 8 von 10 Tieren unterschritten wurde. Auch blieb in den beiden Kollektiven der Sauerstoffverbrauch während der Dilution nahezu konstant und im Normbereich. Dieses Verhalten versuchen wir wie folgt zu werten:

1. Es handelte sich um "steady-state-Bedingung" während der Austauschvorgänge und
2. Es kann als Zeichen einer (noch) adäquaten Sauerstoffversorgung gelten.

Obwohl die molare Beladung von nhpa mit Sauerstoff mit etwa $1 \text{ ml } O_2/\text{g nhpa}$ deutlich unter derjenigen des intraerythrozytären natürlichen Hämoglobins lag, gewährleistete sie eine ausreichende O_2 -Versorgung der Gewebe. Dies beweist auf der anderen Seite aber auch, daß das natürliche intraerythrozytäre Hämoglobin als das derzeit beste O_2 -Transportmedium zu werten ist.

Die in vitro bestimmte O_2 -Dissoziationskurve von nhpa ist nahezu identisch mit derjenigen des natürlichen humanen Hämoglobins (BONHARD et al 1982). In unserem Untersuchungsmodell lag sie jedoch in vivo im Bereich einer O_2 -Dissoziationskurve für Hunde vom pH 7,30. Da aber - wie noch ausgeführt wird - die O_2 -Dissoziationskurve des Hundes gegenüber der humanen O_2 -Dissoziationskurve nach rechts verschoben ist, lagen somit die $p_{\bar{v}O_2}/S_{\bar{v}O_2}$ - Wertepaare deutlich rechts verschoben gegenüber einer humanen O_2 -Dissoziationskurve für pH 7,30 (Abb. 34, 35, 36, 37). Dies läßt für die erste Anwendung von nhpa beim Menschen zumindest theoretische Vorteile erwarten. Denn eine Verschiebung der O_2 -Dissoziationskurve nach rechts führt dazu, daß bei einem gegebenen pO_2 -Gradienten mehr O_2 den Geweben zur Verfügung gestellt werden kann.

Das Verhalten der O_2 -Dissoziationskurve wurde von uns für die beiden untersuchten Kollektive unterschiedlich gefunden. Während bei HA 5-Dilution eine mit dem Grade der Hämodilution zunehmende Rechtsverschiebung festgestellt werden konnte, war dieses Verhalten bei den mit nhpa diluierten Tieren nicht so deutlich. In der HA 5-Gruppe kann die initiale Rechtsverlagerung der O_2 -Dissoziationskurve mit der pH-Reduktion erklärt werden. Im weiteren Verlauf blieb der pH sowohl im arteriellen wie auch im zentralvenösen Blut nahezu konstant, dennoch war eine weitere Rechtsverschiebung der O_2 -Dissoziationskurve festzustellen. MOSS et al (1976), die eine Hämodilution mit Dextran 75 durchgeführt haben, fanden hingegen eine Abnahme des P_{50} bei Hkt-Werten unter 6%. Diese Diskrepanz zu unseren Befunden läßt sich somit im unterschiedlichen experimentellen Aufbau erklären. Bei unseren Untersuchungen fanden wir vor Beginn der Hämodilution einen Verlauf der O_2 -Dissoziationskurve im Bereich von 30-150 mmHg, der mit den in der Literatur angegebenen Werten für Hunde im Einklang steht (ROSSING et al 1966, SCHMIDT-NIELSEN et al 1958). Die Tiere, welche von uns mit nhpa diluiert wurden, zeigten während der Hämodilution nur eine geringe

Abweichung von der Ausgangs-O₂-Dissoziationskurve, insbesondere keine progressive Rechtsverlagerung bei zunehmender Hämodilution. Dieses unterschiedliche Verhalten zur HA 5-Gruppe wirft die Frage auf, ob sich die O₂-Dissoziationskurve von nhpa überhaupt so verändern kann wie diejenige des natürlichen Hämoglobins. Eine exakte Aussage hierzu ist anhand unserer Untersuchungen nicht zu treffen.

Das unterschiedliche O₂-Entsättigungsverhalten beider Gruppen läßt sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bei HA 5-Dilution erfolgt eine stärkere O₂-Entsättigung bei gleichem $p_{\bar{V}O_2}$ wie in der nhpa-Gruppe und
2. In der nhpa-Gruppe erfolgt eine weniger ausgeprägte O₂-Entsättigung als in der HA 5-Gruppe bei sonst gleichen $p_{\bar{V}O_2}$ -Werten.

Das unterschiedliche Verhalten der O₂-Ausschöpfung in den von uns untersuchten Kollektiven wird aber wohl darauf beruhen, daß bei HA 5-Dilution der verfügbare Sauerstoff stärker abnahm als bei nhpa-Dilution. Nach SCHWARTZ et al (1981) besteht die physiologische Reaktion auf eine Abnahme der O₂-availability zunächst in einer Steigerung der O₂-Ausschöpfung. Dies war in der HA 5-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt. Eine Steigerung der O₂-Extraktionsrate soll den O₂-Verbrauch möglichst konstant halten, da nur so eine ausreichende Gewebeoxygenation über einen bestimmten Zeitraum zu sichern ist.

Bei einer Abnahme der O₂-availability ist die Sicherung der Oxygenation lebenswichtiger Organe bekanntlich auf zwei Wegen möglich : 1. Über eine regionale Umverteilung des HZV z. B. durch "Zentralisation " und

2. über eine Veränderung des O₂-Entsättigungsmechanismus z.B. Rechtsverschiebung der O₂-Dissoziationskurve.

Insgesamt gesehen läßt sich feststellen, daß insbesondere bei Hkt-Werten unter 25% die neue nhpa-Lösung einen echten Fortschritt gegenüber den klassischen Kolloiden darstellt. Da keine Notwendigkeit zur Steigerung des HZV besteht - um so eine ausreichende O₂-availability zu sichern - bleiben auch die hämodynamischen Parameter stabil.

4.2. Hämodynamik

Nachdem die wesentlichen Größen von Sauerstofftransport und Sauerstoffaustausch besprochen worden sind, folgen nun einige Ausführungen zur Hämodynamik.

Zentralvenöser Druck (ZVD) und Pulmonalkapillardruck (PCWP) können als Gradmesser des Füllungszustandes des kapazitiven Gefäßsystems bei kardial gesunden Menschen bzw. Versuchstieren bezeichnet werden. Die Konstanz dieser beiden Größen während der extremen Hämodilution in den beiden Kollektiven (HA 5 und nhpa) werten wir in erster Linie als Beweis für die Isovolumie während der Dilution.

Das Verhalten von Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, Schlagvolumen, arteriellen und pulmonalarteriellen Drucken, sowie der daraus abgeleiteten Gefäßwiderstände in der HA 5-Gruppe stehen im Einklang mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen zur isovolämen Hämodilution (MESSMER et al 1972, 1973, 1974, 1975, SUNDER-PLASSMANN et al 1976, KETTLER et al 1976). Ganz anders verhalten sich jedoch die Kreislaufgrößen in der nhpa-Gruppe.

An dieser Stelle sind einige Bemerkungen zur Regulation des Herzzeitvolumens (HZV) angebracht. Das HZV wird nach GUYTON (1973) im wesentlichen durch die Kontraktilität und/oder Frequenz und durch periphere Faktoren reguliert. Das Herz selbst reguliert und kontrolliert das in der gegebenen Situation maximal mögliche HZV, wohingegen das aktuelle HZV weitgehend vom venösen Rückfluß bestimmt wird. Die durch das Herz selbst durchgeführte Regulation kann über Herzfrequenz und Kontraktilität unter dem Einfluß des sympathischen Nervensystems bzw. der zirkulierenden Katecholamine erfolgen. Die Differenz zwischen dem maximal möglichen und dem aktuellen HZV wird auch als "kardiale Reserve" bezeichnet. Der venöse Rückfluß zum Herzen wird einmal vom Grad der Dilatation der peripheren Blutgefäße (=Widerstand) und zum anderen vom Füllungszustand der Gefäße bestimmt. Die Gewebsdurchblutung wird durch Zu- oder Abnahme des Dilatationsgrades in Abhängigkeit

vom Durchblutungsbedarf (meist Sauerstoffbedarf) reguliert. Der venöse Rückfluß stellt also die Summe aller individuellen Gewebsabflüsse dar, die ihrerseits ihre eigenen spezifischen Kontrollmechanismen besitzen. Somit wird der venöse Rückfluß - und damit das aktuelle HZV - von den vielen individuellen Faktoren der einzelnen Gewebe beeinflusst.

So kommt es bei isovolämer Hämodilution mit konventionellen kolloidalen Plasmasubstituten (z.B. HA 5) zu den auch von uns gefundenen hämodynamischen Reaktionen. Durch eine Verminderung der Blutviskosität kommt es zum einen durch Eröffnung und Perfusion vorher nicht in dem Ausmaß durchströmter Kapillarbezirke (SCHMIDT-SCHÖNBEIN 1981) zu einer Verminderung der Widerstände, gegen die das Herz sein Blut auswirft. Zum anderen vermehrt sich durch die geänderten Perfusionsbedingungen der venöse Rückfluß zum Herzen. Daraus resultiert eine Zunahme des HZV und des Schlagvolumens. Dies führt bis zu einer Abnahme des Hämatokrit auf 25% über eine überproportionale HZV-Steigerung zu einer Zunahme der relativen O_2 -Transportkapazität bei gleichzeitiger Abnahme der arterio-venösen O_2 -Gehaltsdifferenz $avDO_2$. Unterhalb eines Hkt von etwa 25% kann aber selbst eine weitere Steigerung des HZV den Verlust an O_2 -Trägern nicht mehr kompensieren; es kommt zu einem steilen Abfall der arteriell angebotenen O_2 -Menge (O_2 -availability) bei gleichzeitiger Zunahme der O_2 -Extraktion. Die kompensatorische Steigerung des HZV ist einerseits für eine ausreichende O_2 -availability unabdingbar, wenngleich das Myokard den Grad der für seine Arbeit gerade noch tolerablen Hämodilution limitiert. Dies umso mehr, als das Myokard eine nahezu maximale O_2 -Extraktion (nämlich etwa 70%) bereits bei normaler Belastung zeigt, und die quantitative Steigerung des freigesetzten Sauerstoffs nur über eine vermehrte Perfusion ermöglicht wird. Eine Steigerung der Koronarperfusion ist aber nur bei intakten Koronarien möglich; bei bestehender koronarer Perfusionsbeeinträchtigung (koronare Herzkrankheit) haben wir bereits die maximal mögliche Durchblutung unter Ruhebedingungen. Eine Steigerung

der myokardialen O_2 -Extraktion ist nur auf Kosten einer koronar-venösen Hypoxie möglich (normalerweise beträgt der koronar-venöse pO_2 etwa 25 mmHg). Aus o.g. Gründen wird ersichtlich, weshalb bei der isovolämen Hämodilution mit konventionellen Plasmaersatzmitteln das Myokard das limitierende Organ darstellt. Die gefundene Steigerung des HZV bei isovolämer Hämodilution beruht wie bereits erwähnt im wesentlichen auf einer Viskositätsminderung, welche zu einer Zunahme des venösen Rückstroms zum Herzen führt (FOWLER et al 1964, MURRAY et al 1968, 1969, MESSMER et al 1972a). Andererseits kann es auch zu einer Zunahme der Kontraktilität des Herzmuskels kommen (MURRAY et al 1969, FISCHER 1976, LOOS et al 1976). Ferner ist eine Verminderung des enddiastolischen Restvolumens beider Ventrikel beschrieben, welches zu einer Steigerung des Schlagvolumens bei isovolämer Hämodilution führt (KETTLER et al 1976). Alle beschriebenen Befunde treffen für gesunde Herzen zu. Bei der isovolämen Hämodilution ohne Anwendung von stromafreien Hämoglobininlösungen gibt es darüber hinaus zwei kritische Hämatokritwerte, die selbst für kardiovaskulär und renal gesunde Personen Gültigkeit haben:

1. Hämatokrit 20-25%, weil unterhalb dieses Bereiches die vorher überkompensierte O_2 -availability steil abnimmt und die O_2 -Versorgung kritisch wird und
2. Hämatokrit unter 8%. Unterhalb dieses Bereiches ist die adäquate O_2 -Versorgung bei Normothermie nicht mehr zu gewährleisten, weil die arteriell angebotene O_2 -Menge den O_2 -Bedarf unterschreitet.

In Tierexperimenten scheint der Hämatokrit von 8% die zum Überleben absolut notwendige Mindestmenge an Erythrozyten widerzuspiegeln (CAIN 1977, SCHWARTZ et al 1981).

Das auffällige Ansteigen der von uns gemessenen arteriellen Blutdruckwerte sowie des berechneten arteriellen Mittel-drucks MAP mit dem ersten nhpa-Dilutionsvorgang ist quantitativ bedeutsam und paßt so garnicht zu dem erwarteten Verhalten bei Hämodilution mit konventionellen Plasmasubstituten

Das gleiche gilt auch für das stabile Verhalten von HZV und Herzfrequenz. Es scheint sich beim MAP-Anstieg um einen pharmakologischen Effekt von nhpa zu handeln, da er mit dem ersten Austauschvorgang stattfindet und danach nicht mehr bedeutsam zunimmt. Zusätzliche Untersuchungen der Mikrozirkulation könnten hier allerdings noch erforderliche wichtige Aufschlüsse bringen. Die Erhöhung des MAP kann aber auch eine spezifische Eigenschaft von freiem Hämoglobin sein, da dies sowohl nach Zufuhr von Blut und Hämolysaten (AMBERSON et al 1949, MILLER et al 1951) als auch nach Gabe früherer Typen von unvernetztem SFH (UNSELD 1974, SUNDER-PLASSMANN et al 1975, ROSEN et al 1979, 1982) beobachtet wurde. Das Ausmaß der Zunahme des arteriellen Mitteldrucks war bei UNSELD jedoch viel ausgeprägter als bei unseren Untersuchungen. Dies liegt aber sicherlich im unterschiedlichen experimentellen Aufbau und in der differenten SFH-Lösung begründet. Die exakte Ursache der fehlenden HZV-Steigerung bei der von uns mit nhpa induzierten "Anämie" bleibt unklar. Bekanntermaßen werden aber die Kreislaufgrößen immer so gesteuert, daß der O_2 -Verbrauch der Peripherie durch eine ausreichende Durchblutung gesichert ist (SHEPHERD et al 1973). Nach der Infusion von nhpa bleibt wohl die Durchblutung bei gleichbleibendem O_2 -Verbrauch unverändert. Da sich keine manifeste metabolische Azidose entwickelte, kann man annehmen, daß die O_2 -Zufuhr bei unverändertem O_2 -Verbrauch durch die gleichbleibende Perfusion (= HZV) gesichert war. Eine durch nhpa-Dilution verursachte direkte Hemmung einer HZV-Steigerung erscheint bei den von uns untersuchten myokardial gesunden Versuchstieren sehr unwahrscheinlich. Vielmehr scheint dafür kein Bedürfnis bestanden zu haben. Untersuchungen mit früheren Typen von unvernetzten SFH-Lösungen konnten bereits auf die auffallende Stabilität des HZV hinweisen (MOSS et al 1976, GOULD et al 1982). Eine ausreichende kardiale Reserve scheint ebenfalls vorhanden zu sein, da das HZV durch Volumengabe bzw. durch positiv inotrope Substanzen gesteigert werden konnte (ROSEN

et al 1979, 1982, SUNDER-PLASSMANN et al 1975). Ferner existiert sogar ein Hinweis auf eine verbesserte myokardiale O_2 -Versorgung bei Hämodilution mit unvernetzter SFH-Lösung (FEOLA et al 1979). Ob dies auch auf nhpa zutrifft, können wir nicht aussagen. Dagegen können wir feststellen, daß eine leichte Zunahme des peripheren Widerstandes bei gleichbleibendem HZV unter den von uns gewählten Bedingungen der Isovolumämie bei extremer Hämodilution für das Herz keine ungünstige Situation darstellt.

Unter den Bedingungen des Volumenmangels besteht in der peripheren Widerstandserhöhung bis zu einem gewissen Grade sogar ein sinnvoller hämodynamischer und O_2 -Spar-Mechanismus. Die Zunahme des peripheren Widerstandes liegt durchaus im tolerablen Bereich, ohne die Pumpleistung des Herzens wesentlich zu beeinflussen - wie man auch an dem Verhalten von LVSWI und RVSWI erkennen kann (Siehe Abb. 16 und 17). Das HZV mußte u.a. auch deswegen nicht gesteigert werden, um die bei bisher üblicher Hämodilution auftretende gravierende Reduktion des peripheren Widerstandes zu kompensieren. Insbesondere fehlt auch die in der HA 5-Gruppe beobachtete Zunahme der Herzfrequenz, so daß es wohl aufgrund ausreichender Diastolendauer einerseits zu einer zufriedenstellenden Füllungszeit der Ventrikel und andererseits zu einer ausreichenden diastolischen Myokardperfusion kam.

Als indirektes Maß der Herzarbeit und damit des myokardialen O_2 -Verbrauchs kann man das "rate-pressure-product" (RPP) heranziehen. Die Tiere der nhpa-Gruppe blieben selbst bei der extremen Dilution innerhalb des Normalbereiches, während die HA 5-Tiere bereits deutlich pathologische Werte aufwiesen (Siehe Abb. 18). Somit scheint sich auch unter Berücksichtigung dieses Parameters die myokardiale energetische Situation bei der nhpa-Dilution günstiger zu verhalten als bei der extremen Hämodilution mit bisher üblichen kolloidalen Plasmaersatzmitteln. Diese Unterschiede (HZV, Herzfrequenz, RPP und auch peripherer Widerstand TSR) zeigen deutlich die Überlegenheit von nhpa gegenüber HA 5 in der hämodynamischen Antwort auf eine extreme Hämodilution.

Der pathophysiologische Ablauf bei verschiedenen Formen von O_2 -Mangel (z.B. chronische Anämie, extreme Hämodilution, Hypoxämie, Hämorrhagie) unterscheidet sich deutlich sowohl in der hämodynamischen Reaktion als auch im Verhalten der O_2 -Entsättigung. Dennoch kann man sowohl aus tierexperimentellen wie auch aus klinischen Daten einige wesentliche und bedeutsame Gemeinsamkeiten herausarbeiten:

1. Die hämodynamische Reaktion auf eine schwere Hämorrhagie (dies entspricht dem gleichzeitigen raschen Verlust von Sauerstoffträgern und Plasmavolumen) besteht prinzipiell in einer Reduktion der Durchblutung vital weniger wichtiger Organe wie z.B. Haut und Muskulatur ("Zentralisation"). Das HZV nimmt ab. Gleichzeitig wird die arteriell verfügbare Sauerstoffmenge stärker extrahiert, d.h. das Hämoglobin wird stärker entsättigt. Der arteriellen Vasokonstriktion kommt eine besondere Bedeutung zu. Sie wirkt als Schutz gegen " O_2 -Verschwendung", indem vital weniger wichtige Organe nicht mehr oder reduziert perfundiert werden, und der Sauerstoff den vital bedeutsamen Organen zugeführt wird. Durch diese regionale Umverteilung der Perfusion wird gleichzeitig bei hypovolämen Zuständen das zentral zirkulierende Blutvolumen zumindest vorübergehend erhöht.
2. Die hämodynamische Antwort auf eine isovoläme Hämodilution oder eine chronische Anämie (dies entspricht einem zeitlich verzögerten Verlust von O_2 -Trägern bei meist fehlender Hypovolämie) besteht prinzipiell in einer Zunahme der Gewebspfusion. Das HZV nimmt zu. Gleichzeitig wird der Sauerstoff aus dem arteriellen Blut weniger stark extrahiert, d.h. das venöse Blut hat meist eine relativ hohe O_2 -Sättigung. Vorrang hat hier also die Perfusionssteigerung.
3. Die Gewebeperfusion läßt sich relativ einfach beurteilen. So ergibt z.B. die Betrachtung venöser pO_2 -Werte oder der $avDO_2$ in Verbindung mit dem O_2 -Verbrauch Hinweise auf eine gesteigerte oder verminderte Durchblutung. Für die Beurteilung der Gewebeoxygenation fehlen allerdings

eindeutige Kriterien. Der limitierende Faktor für eine ausreichende Gewebeoxygenation ist wohl am ehesten die O_2 -availability. Nicht der arterielle pO_2 , auch nicht der gemischtvenöse pO_2 . Ein Abfall der O_2 -availability wird mit einer Steigerung der O_2 -Extraktion beantwortet, wobei ab einer bestimmten kritischen O_2 -availability eine stärkere O_2 -Entsättigung Vorrang hat vor einer stärkeren Erniedrigung des $p_{\bar{v}O_2}$ (SHIBUTANI et al 1982).

4. Das Ziel aller pathophysiologischen Abläufe bei reduziertem O_2 -Angebot ist es, die Gewebeoxygenation sicherzustellen (SHEPHERD et al 1973). Als prognostisch aussagekräftigste Größe hat sich der O_2 -Verbrauch des Gesamtorganismus herausgestellt, der bis zu einem kritischen O_2 -Angebot nahezu konstant bleibt (SULLIVAN 1972). Unterhalb dieses kritischen Wertes nimmt der O_2 -Verbrauch steil ab, und das Überleben ist gefährdet.

Es kann also die Auswirkung einer O_2 -Mangelsituation nur dann richtig abgeschätzt werden, wenn hämodynamische Größen (HZV) im Zusammenhang mit der O_2 -Beladung des Hämoglobins (arterieller O_2 -Gehalt) betrachtet werden (SULLIVAN 1972, BRYAN-BROWN et al 1973). Die Verknüpfung von HZV und arteriellem O_2 -Gehalt ergibt die maximal verfügbare O_2 -Menge der aktuellen Situation. Sie ist die aussagekräftigste und zugleich auch die limitierende Größe bezüglich der suffizienten O_2 -Versorgung der Organe und damit des Überlebens. Unterhalb einer kritischen Größe von etwa $330 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ nimmt als Zeichen einer gestörten Gewebeoxygenation aufgrund mangelhafter O_2 -Versorgung der O_2 -Verbrauch ab und der Organismus ist vital gefährdet (SHIBUTANI 1983, KOMATSU et al 1982).

Diese kritische Verminderung der O_2 -availability wurde von uns bei 8 von 10 der mit HA 5 diluierten Tiere unterhalb eines Hämatokrit von 10% gefunden. Während 6 von 8 der mit nhpa diluierten Tiere zum gleichen Zeitpunkt bezüglich ihrer O_2 -availability oberhalb dieses kritischen Bereiches blieben. Gleichzeitig blieb in der nhpa-Gruppe das HZV konstant. Dies zeigt besonders deutlich die

Überlegenheit der neuen nhpa-Lösung gegenüber konventionellen Volumenersatzmitteln insbesondere bei extrem niedrigen Hkt-Werten. Inwiefern bei gleichzeitig bestehender Hypovolämie dieses Ergebnis aufrecht erhalten werden kann, müssen künftige Untersuchungen am "Schockmodell" erst noch ergeben.

Allerdings müssen hier einige zusätzliche Bemerkungen zur O_2 -availability als Indikator der Gewebeoxygenation gemacht werden. Zwischen der O_2 -availability und der Gewebeoxygenation besteht nämlich keine direkte Beziehung (MILLER 1982). So kann bei gleicher O_2 -availability ein völlig unterschiedlicher kapillarer pO_2 bestehen u.a. wegen völlig verschiedener Herzzeitvolumina. Ferner werden Änderungen des O_2 -Austauschs im Gewebe überhaupt nicht erfaßt, so z.B. bei veränderter Diffusionsstrecke für Sauerstoff. Daher müssen hohe oder "normale" Werte der O_2 -availability nicht unbedingt eine ungestörte Gewebeoxygenation widerspiegeln, da möglicherweise nur über einen Bruchteil des arteriell angebotenen Sauerstoffs tatsächlich verfügt werden kann. Im Jahre 1973 führten deshalb BRYAN-BROWN et al den Begriff des "consumable oxygen" ein. Dieser Autor definiert den Begriff dergestalt, daß bei der Berechnung der O_2 -availability von dem arteriellen Sauerstoff-Gehalt derjenige Anteil abgezogen werden muß, der sich aus einem pO_2 unter 20 mmHg ergibt. Dabei wird unterstellt, daß die Sauerstoffmenge eines pO_2 von 20 mmHg - gleichgültig bei welchem Hb-Gehalt - der Zelle ohne Hypoxie nicht mehr zur Verfügung gestellt werden kann, da der pO_2 -Gradient zum Innern der Zelle nicht mehr ausreicht, diese suffizient mit Sauerstoff zu versorgen. Der Autor sagt damit aus, daß die Gewebeoxygenation in erster Linie am kapillaren pO_2 zu beurteilen ist. Doch auch dieser "consumable oxygen" kann durchaus quantitativ nicht ausreichend sein gemessen am Bedarf der Gewebe und spiegelt dann auch nicht direkt die Gewebeoxygenation wider.

Somit läßt sich also lediglich sagen, daß niedrige Werte der O_2 -availability bzw. des "consumable oxygen" wahrscheinlich im Sinne einer gestörten oder inadäquaten Gewebe-

oxygenation zu interpretieren sind. Umgekehrte Aussagen sind jedoch nicht zulässig. Der exakte Wert des $p_{\bar{v}}O_2$, bei dem die Gewebeoxygenation nicht mehr gewährleistet ist, läßt sich also nicht bestimmen und variiert innerhalb der diversen Gewebe erheblich. Insbesondere bei Zuständen, bei denen mit bedeutsamen arterio-venösen Kurzschlüssen gerechnet werden muß - wie z.B. Sepsis, extreme Hämodilution, Leberzirrhose -, läßt sich aufgrund eines arterio-venösen Shunts der $p_{\bar{v}}O_2$ nur begrenzt interpretieren (HEMRECK et al 1969, GUENTER et al 1970, MILLER 1982). Er verführt eher dazu, die tatsächliche Situation der Gewebeoxygenation zu überschätzen (MILLER et al 1979, Del GUERICO et al 1964).

Somit läßt sich also zusammenfassend sagen, daß hohe bzw. normale $p_{\bar{v}}O_2$ -Werte bei fehlenden arterio-venösen Kurzschlüssen im Sinne einer möglicherweise ungestörten Gewebeoxygenation zu interpretieren sind. Ferner ist ein abfallender $p_{\bar{v}}O_2$ bei einem Patienten mit konstantem O_2 -Verbrauch und fehlenden arterio-venösen Shunts meist ein prognostisch ungünstiges Zeichen und weist tatsächlich auf eine beeinträchtigte Gewebeoxygenation hin. Trotz dieser Einschränkungen sehen wir in der O_2 -availability die aussagekräftigste Größe des O_2 -Transports. Wir werten ihr unterschiedliches Verhalten in den beiden Gruppen (nhpa und HA 5) wie folgt: Trotz Verdoppelung des HZV liegt die O_2 -availability in der HA 5-Gruppe am Versuchsende unterhalb derjenigen in der nhpa-Gruppe, welche aber ein nahezu konstantes HZV zeigte. Die O_2 -availability bei der HA 5-Dilution lag trotz extremer Steigerung des HZV sogar im kritischen Bereich, während dies in der nhpa-Gruppe nicht der Fall war. Man kann also auch hierin eine Überlegenheit von nhpa gegenüber HA 5 bei der von uns gewählten extremen Hämodilution sehen.

4.3. Zur intravasalen Verweildauer von nhpa

Der physiologische Effekt von infundierten SFH-Lösungen ist eng verknüpft mit deren intravasaler Verweildauer. Natürliches Hämoglobin stellt ein tetrameres Molekül dar, bestehend aus zwei Paaren verschiedener Polypeptid-Ketten. Jede Kette ist mit einem Tetrapyrrolring verbunden, deren Mittelpunkt ein Eisenatom bildet. Normales Erwachsenenhämoglobin besteht aus je zwei α - und β -Ketten und wird als $\alpha_2\beta_2$ -Hb bezeichnet. Im Plasma dissoziiert freies Hämoglobin rasch in zwei Dimere ($\alpha\beta$), welche aufgrund der geringen Molekülgröße leicht die Glomerula passieren können (BUNN et al 1969). Normalerweise erfolgt der Metabolismus des intraerythrozytären Hämoglobins nach Phagozytose der Erythrozyten im retikuloendothelialen System (RES). Üblicherweise liegt im Blut freies Hb in einer Konzentration unter 0,6 mg% vor. Im Plasma wird freies Hb sofort an Haptoglobin, ein Protein der α_2 -Globulinfraktion, gebunden. Haptoglobin ist in der Lage, ca. 150 mg% freies Hb im menschlichen Plasma zu binden (LATHEM et al 1958, HERSHKO 1975). Bei Plasmakonzentrationen an extrakorporskulärem Hämoglobin über 150 mg% wird das in Dimere dissoziierende Hämoglobin renal glomerulär filtriert und z.T. in den proximalen Tubuluszellen absorbiert (LATHEM et al 1958, ERICSSON 1965, BUNN et al 1969). Wenn große Mengen an freiem Hb zirkulieren, wird die absorbierende Kapazität der Tubuli überschritten und freies Hb erscheint im Urin (BUNN et al 1969, BUNN 1972, PIMSTONE 1972). Für den Abbau des Haptoglobin - Hämoglobin - Komplexes stellt die Leber das Hauptorgan dar, wobei der Haptoglobin-Bindung die Bedeutung beigemessen wird, renale Hb-Verluste zu verhindern (MURRAY et al 1961, KEEN et al 1965). In geringerem Umfang wird freies Hb noch im Knochenmark, Milz und anderen Organen des RES metabolisiert.

Die Geschwindigkeit, mit der unvernetztes stromafreies Hämoglobin aus dem Plasma eliminiert wird, scheint abhängig zu sein von dessen Blutkonzentration (SPECTOR et al 1975, RABINER 1975, ZUCK et al 1978). Bezüglich

der prozentualen Beteiligung von Niere und Leber bzw. Haptoglobin an der Elimination künstlich zugeführten stromafreien Hämoglobins existiert derzeit keine Arbeit, die exakte quantitative Aussagen macht. Die Bedeutung der renalen Clearancemechanismen wird durch die Befunde von RABINER et al 1967 unterstrichen. Sie fanden eine verlängerte intravasale Verweildauer von unvernetztem SFH bei ligierten Uretern im Tierexperiment. Tierexperimentelle Untersuchungen von STORCH (1984) belegen dagegen eindeutig die zentrale Rolle der Leber für den Metabolismus von vernetztem stromafreiem Hämoglobin bei fehlendem Anstieg der Bilirubinkonzentration im Serum.

Die Eliminationskinetik von unvernetztem SFH verläuft linear, d.h. sie entspricht einem umsatzlimitierten Eliminationsprozeß (RABINER et al 1967, ZUCK et al 1978, De VENUTO et al 1979). Diesen linearen Verlauf, den wir auch bei unseren Untersuchungen fanden, interpretieren wir im Einklang mit ZUCK und De VENUTO als primäres Resultat einer konstanten retikuloendothelialen bzw. hepatozellulären Aufnahme des vernetzten stromafreien Hämoglobins.

Die renale Clearance ungebundenen Hämoglobins wird beim Menschen mit etwa 5% der Inulin - Clearance angegeben (LATHEM 1958). Tierexperimentelle Untersuchungen zur renalen Hb-Clearance monomerer SFH-Lösungen ergaben je nach Versuchsbedingung bei geringer SFH-Infusion (250 ml) unterschiedliche Werte (RELIHAN et al 1972, 1972a, 1973): Die geringsten Beträge ($0,8 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$) wurden bei Tieren gemessen, die vorher einer renalen Ischämie ausgesetzt wurden. Mittlere Werte ($1,4 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$) fand man bei azidotischer Stoffwechselsituation, und die höchsten SFH - Clearance - Bestimmungen wurden bei einfacher SFH-Zufuhr ohne sonstige Besonderheiten registriert ($2 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$). Da es sich bei diesen SFH-Lösungen jedoch um unvernetztes SFH handelte, welches nahezu ungehindert das Glomerulum passieren kann, erklärt sich auch die Differenz zu der von uns errechneten renalen nhpa-Clearance.

Bei nhpa liegt maximal 15% unvernetztes SFH vor, so daß nur dieser Anteil ist in der Lage, rasch glomerulär filtriert zu werden. Die von uns gefundene renale SFH-Clearance von ca. 0,13 ml/min entspricht jedoch nur 0,2% der GFR. Diese Diskrepanz erklärt sich dadurch, daß maximal 10-15% monomeres - und damit nierengängiges - SFH im nhpa vorhanden war. Die o.g. von uns berechnete renale SFH-Clearance entspricht aber etwa 15% der totalen Plasma-Clearance, so daß es sich um den monomeren Anteil handeln könnte.

Die tierexperimentell bestimmten Plasma-Halbwertszeiten für unvernetztes stromafreies Hämoglobin schwanken je nach Versuchsanordnung und Tierspezies zwischen einer und fünf Stunden (RABINER et al 1967, BIRNDORF et al 1970, RELIHAN et al 1972, SUNDER -PLASSMANN et al 1975, De VENUTO et al 1976). Die tierexperimentellen Untersuchungen wiesen auf eine relativ kurze intravasale Verweildauer der unvernetzten SFH-Lösung hin. Differierende Angaben beruhen z.T. im experimentellen Aufbau, der Tierspezies bzw. der benutzten SFH-Präparation. Für die ersten vernetzten SFH-Lösungen wurden Plasma-Halbwertszeiten zwischen "mehr als 3 Stunden" (JESCH et al 1978) und 13 Stunden (FÖRSTER et al 1977, BAUR et al 1978) angegeben. Für die neue SFH-Lösung vom Typ nhpa teilten JUNGER et al 1983 eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 16 Stunden mit. Diese Werte wurden bei Hämodilutionsversuchen am Schimpansen ermittelt. Mit dieser intravasalen Verweildauer stimmen die von uns ermittelten Werte recht gut überein. Wir errechneten eine Plasma-Halbwertszeit von 20 Stunden. Somit scheint nhpa diesbezüglich recht gut geeignet zu sein, um es als primären Volumenersatz bei stärkster Hämorrhagie einzusetzen. Das von uns für nhpa errechnete Verteilungsvolumen V_D von ca. 1,6 l entspricht in etwa dem kalkulierten Blutvolumen der von uns untersuchten Tiere. Dieser Befund ist für ein kolloidales Plasmasubstitut mit mittellanger Plasmaverweildauer eigentlich nicht erstaunlich. Der gradlinige Abfall der Serumkonzentration von freiem Hämoglobin kann einerseits

einen pro Zeiteinheit konstanten Abstrom aus dem Intra-
vascularraum widerspiegeln; andererseits aber auch eine
mögliche konstante Aufnahme in das RES als dem Ort des
Metabolismus von vernetztem stromafreiem Hämoglobin. Eine
übermäßige "Belastung" des RES bedarf zur Klärung seiner
Bedeutung weiterer detaillierter Untersuchungen. Die
Befunde von STORCH (1984) sprechen jedenfalls gegen eine
Schädigung der Leber als dem zentralen Organ des Hämoglobin-
abbaus von nhpa.

4.4 Stoffwechseluntersuchungen

Zum Verhalten der von uns untersuchten Stoffwechselfara-
meter Laktat, Glukose, Freie Fettsäuren (FFS) und Tri-
glyceride (TG) liegen in der Literatur keine Angaben
während extremer Hämodilution bzw. bei Infusion von SFH-
Lösung vor. Daher können die von uns gefundenen Verände-
rungen nur für die von uns untersuchten Kollektive disku-
tiert werden.

Als mögliche Gründe für den Glukoseanstieg (Abb.41) während der
HA5-Dilution sind verschiedene Ursachen zu diskutieren.
Einmal wäre dies die Gesamtzufuhr an Glukose. Der Glukose-
gehalt der nhpa-Lösung beträgt 1 g/l. Dies bedeutet eine
mittlere Gesamtzufuhr von 1 g Glukose (ca. 0,02 g/kg x h)
in diesem Kollektiv. Der Glukosegehalt der HA5-Lösung
betrug 5 g/l. Dies bedeutet eine mittlere Gesamtzufuhr
von 5,7 g Glukose (ca. 0,12 g/kg x h) in der Kontroll-
gruppe. Eine weitere Ursache des stärkeren Glukose -
Anstiegs in der HA5-Gruppe könnte in einer gesteigerten
Glykogenolyse zu suchen sein. Beide Gruppen waren zu
Beginn der Untersuchungen etwa 12 Stunden nüchtern. Nach
dieser Zeit ist nicht mehr mit einer quantitativ bedeut-
samen Glukose-Bereitstellung aus Glykogen zu rechnen.
Ferner unterscheiden sich die beiden Kollektive nicht
bezüglich der Nahrungskarenz. Es erscheint daher unwahr-
scheinlich, daß die HA5-Gruppe eine gegenüber dem nhpa-
Kollektivs gesteigerte Glykogenolyse aufweist. Eine

mögliche Glukose-Verwertungsstörung z.B. durch relative Insulinresistenz bzw. durch ein Überwiegen "kontrainsulärer Faktoren" in der HA5-Gruppe wäre eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das differente Verhalten der Glukose-Blutkonzentration während der Dilution. Die Angleichung der Glukosekurven beider Kollektive in der späten Postdilutionsphase läßt sich folgendermaßen erklären: Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich des Hb-Gehaltes und somit der differierenden Versuchsbedingung umso weniger, je größer der zeitliche Abstand vom Dilutionsende ist. Dies ist darin begründet, daß ab dem dritten Tag post dilutionem das im Plasma zirkulierende stromafreie Hb quantitativ bedeutungslos wird.

Bei der Interpretation der Serum-Laktatkonzentrationen (Abb. 42) ist die meist ausgeprägte intra- und interindividuelle Streuung dieses Laborparameters zu beachten. Eine eindeutige Beziehung zwischen hohen Laktatwerten und arteriellen bzw. venösen pH-Werten ist nicht herzustellen. Desgleichen ist eine eindeutige Korrelation zu erhöhten Glukosewerten im Sinne einer gesteigerten "Streßsituation" nicht zu finden. Die höchsten Laktatwerte wurden aber in der HA5-Gruppe gefunden. Zusammenfassend läßt sich das Verhalten der Laktatspiegel so werten, daß zu keinem Zeitpunkt und in keiner der beiden Gruppen eindeutige Hinweise auf eine globale periphere Hypoxie zu finden waren. Eine solche generalisierte Beeinträchtigung der Gewebeversorgung mit Sauerstoff müßte beim Übergang von aeroben auf anaerobe Stoffwechselwege mit einem deutlichen und anhaltenden Anstieg des Laktats einhergehen. Eine solche Situation ist auch anhand der O_2 -Transportgrößen nicht zu erwarten gewesen. Allerdings spricht die Tatsache, daß wir die höchsten Laktatwerte in der frühen Postdilutionsphase in der HA5-Gruppe fanden, zumindest für einen grenzwertigen Dilutionsgrad in diesem Kollektiv. Dies steht im Einklang mit dem Verhalten zumindest der bedeutsamsten Größe des O_2 -Transportes, nämlich der O_2 -availability. Sie war am Versuchsende in der Kontrollgruppe bezüglich des Überlebens eben noch tolerabel.

Bei den freien Fettsäuren (FFS) fällt zunächst einmal die Konstanz in beiden Gruppen auf. Hierbei lassen sich in der nhpa-Gruppe auch höhere Werte weder hohen noch niedrigen Glukosespiegeln zuordnen. In der HA5-Gruppe fanden wir tendenziell etwas höhere Werte als in der SFH-Gruppe. Hier kann man - zumindest teilweise - höhere Konzentrationen der FFS auch höheren Glukosekonzentrationen zuordnen. Wir konnten aber in keinem Kollektiv eindeutig Hinweise auf eine gesteigerte Lipolyse anhand der FFS finden.

4.5 Nierenfunktion

Eine intravasale Hämolyse stärkeren Ausmaßes bzw. die Zufuhr von Hämolysaten führt bekanntlich zu gravierenden Beeinträchtigungen der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen (HAMILTON et al 1948, BRANDT et al 1951, BAKER et al 1964, JAENIKE 1966 I und II). Daß diese Veränderungen jedoch nicht durch die Hämoglobin-Lösung selbst, sondern durch darin enthaltene Erythrozytenstromata verursacht werden, konnte mittlerweile recht gut belegt werden (SCHMIDT et al 1967, BIRNDORF et al 1970, COCHIN et al 1972, STONE et al 1979). Eine Publikation von BURCK (1975) gab Hinweise auf die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Zufuhr von monomerem SFH beim Kaninchen. Eine spezies-spezifische Reaktion kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Tierexperimentelle Hinweise auf fehlende bzw. passagere Beeinflussung von Nierenfunktionsparametern, welche innerhalb kurzer Zeit nach Infusionsende von unvernetztem SFH voll reversibel waren, wurden mitgeteilt (RABINER et al 1967, PESKIN 1969, BIRNDORF et al 1970, RELIHAN et al 1972 und 1972a, UNSELD et al 1976, MESSMER et al 1976, FRIEDMANN et al 1982). UNSELD berichtet 1976 über eine dosisabhängige Beeinträchtigung der Nierenfunktionsparameter beim Zwergschwein. Bis zu einer Dosis von 3g Hb/kg konnten keine oder allenfalls leichte und passagere Funktionsstörungen nachgewiesen werden.

Bei höherer Dosierung von 5 g/kg fand er jedoch deutliche aber ebenfalls reversible Nierenfunktionsstörungen. Es berichten SAVITZKY et al (1978) über die erste Anwendung von monomerem SFH beim Menschen. Hierbei wurde freiwilligen Probanden 250 ml einer 6,4%igen unvernetzten SFH-Lösung mit unterschiedlicher Infusionsgeschwindigkeit (2 bzw. 4 ml/min) verabreicht. Dabei wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) eine Stunde nach Beendigung der Infusion um 50% reduziert, in der zweiten Stunde danach jedoch wieder normal gefunden. Daher spricht der Autor ausdrücklich von "fehlender Nephrotoxizität". Untersuchungen der intrarenalen Hämodynamik an Hunden ergaben keine Beeinflussung durch SFH, wohl aber durch Erythrozytenstromata. Dasselbe trifft für die GFR zu (STONE et al 1979). Alle o.g. Untersuchungen wurden jedoch mit unvernetztem SFH durchgeführt, welches bekanntermaßen nahezu frei das Glomerulum passieren kann. Solche Untersuchungen funktioneller Parameter ergaben also im Wesentlichen keine gravierende Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Dagegen belegen morphologische Untersuchungen der Niere deutlich eine potentielle Nephrotoxizität der unvernetzten SFH-Lösungen (SCHNEIDER et al 1976, SCHUBERT et al 1976, FÖRSTER et al 1977). Erste Langzeitergebnisse von Untersuchungen der Nierenfunktion nach Infusion von vernetztem SFH stellten 1978 LENZ et al vor. Danach veränderten sich weder GFR noch Serum-Kreatinin bzw. Serum-Elektrolyte beim Zwergschwein. Zu ähnlichen Resultaten mit derselben Lösung kamen auch JESCH et al 1978 bei Untersuchungen an Hunden.

Erste Aussagen über Nierenfunktionsparameter nach nhpa-Infusion liegen auch schon vor. So berichteten JUNGER et al 1983 über Anstiege des Serum-Kreatinins nach nhpa-Infusion beim Schimpansen. Dies wurde jedoch von den Autoren selbst als wahrscheinlich methodisch bedingt bezeichnet.

Ferner teilten BISSINGER et al aus derselben Arbeitsgruppe 1983 erste Ergebnisse der nhpa-Anwendung am Zwergschwein mit. Sie untersuchten in einem "Schock-Modell" insbesondere Nierenhämodynamik und Kreatinin-clearance. Dabei fanden sie eine diskrete, nach zwei Tagen völlig reversible Einschränkung der Kreatinin-clearance. Die von uns untersuchten Parameter der Nierenfunktion ergaben während der akuten Dilution in beiden Gruppen keine Veränderungen. So fanden wir bei den von uns untersuchten Serum-Elektrolyten Natrium, Kalium und Chlorid keine wesentlichen Auffälligkeiten. Lediglich der Kaliumspiegel sank während der akuten Dilution in den beiden Kollektiven in Abhängigkeit vom Kaliumgehalt der Dilutionslösung für beide Gruppen unterschiedlich. In der nhpa-Gruppe blieb er aber im Wesentlichen im Normbereich. Das Serum-Natrium veränderte sich überhaupt nicht trotz der doch erheblichen Belastung durch die natriumhaltigen Infusions- und Dilutionslösungen. Als Erklärung hierfür bietet sich die deutlich gesteigerte Natrium-Exkretion im Urin an, die auch in beiden untersuchten Kollektiven zu finden waren. Der Quotient $\text{Urin - Natrium} / \text{Urin - Kalium}$ war vor Beginn der Dilutionsvorgänge auffällig niedrig. Er normalisierte sich aber ebenfalls in beiden Gruppen im Laufe der Hämodilution. Dies werten wir insbesondere für die nhpa-Gruppe als Hinweis darauf, daß durch unseren Blutaustausch keine wesentliche Beeinträchtigung tubulärer Funktionen verursacht wurde. Eine Aldosteronbedingte gesteigerte Na^+ -Rückresorption im Sinne eines Hyperaldosteronismus lag in unserer Untersuchung nicht vor, da weder Kalium-Rückresorption noch Natrium-Exkretion gestört waren. Der Urinfluß war in der nhpa-Gruppe während der Dilution deutlich gesteigert worden. Es kann dies ein Hinweis darauf sein, daß der relativ rasch im Urin erscheinende unvernetzte Restanteil an stromafreiem Hämoglobin im Sinne einer osmotischen Diuresesteigerung wirksam wird (BIRNDORF et al 1970, LENZ et al 1978, FRIEDMAN et al 1982).

Das Verhalten der von uns gemessenen Serumkonzentrationen von Kreatinin zeigte ebenfalls keine eindeutigen Veränderungen, die auf ein funktionelles Nierenversagen hinwiesen. Da die Tiere nach Abschluß der akuten Untersuchungsvorgänge relativ rasch wieder spontan Flüssigkeit zu sich nahmen, und auch an den folgenden Tagen ein unauffälliges Verhalten zeigten, waren sie als "ausreichend hydriert" zu bezeichnen.

Die nhpa-Tiere zeigten im Mittel höhere Kreatininwerte im Serum bei gleichzeitig höherer Urinproduktion als die Tiere in der Kontrollgruppe (Abb. 47, 48). Dieses Verhalten störte die Kreatinin-Clearance (C_{Kr}) während der akuten Dilution weder in der einen noch in der anderen Gruppe. Wir fanden keine pathologische Beeinflussung der Kreatinin-Clearance während unserer Meßperiode in beiden Gruppen. Auch nicht bei den mit immerhin 6 g Hb/kg belasteten Tieren der nhpa-Gruppe. Insbesondere zeigten auch die Tiere mit den höchsten Kreatininwerten der nhpa-Gruppe (bis 1,2 mg%) während des Austausches kein differentes Verhalten zum Restkollektiv.

Als besondere Auffälligkeit, welche beim eventuellen künftigen klinischen Einsatz von nhpa sehr störend sein dürfte (z.B. bei Patienten mit Verletzungen der Nieren oder der ableitenden Harnwege) ist das nahezu sofortige Auftreten einer Hämoglobinurie als Makrohämaturie nach Infusion von nhpa zu werten. Dies ist auf den Anteil von ca. 10% unvernetzten Hämoglobins zurückzuführen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß wir anhand der von uns untersuchten funktionellen Parameter keinen Hinweis auf gravierende Beeinträchtigungen der Nierenfunktion fanden. Dies ist allerdings insofern in seiner Bedeutung einzuschränken, als wir aufgrund der Seite 48 beschriebenen methodischen Schwierigkeiten dazu keine "harten" Daten liefern können. Alle in der Literatur beschriebenen funktionellen Nierenveränderungen nach unvernetzten und nach vernetzten

stromafreien Hb-Lösungen dürften für den primär Nierengesunden ohne wesentliche Bedeutung sein. Bei vorgeschädigter Niere oder aber in einer Situation eingeschränkter bzw. bedrohter Funktion (z.B. hämorrhagischer Schock) kann aber jede weitere Funktionsbeeinträchtigung zur Dekompensation führen. Daher sind vor einem möglichen klinischen Einsatz von nhpa insbesondere diesbezüglich noch ausgedehnte Untersuchungen erforderlich. Der eindeutige Nachweis fehlender Nephrotoxizität bei beeinträchtigter Nierenfunktion steht für nhpa jedenfalls noch aus.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Sauerstofftransportierende Volumenersatzmittel sollen insbesondere in der präklinischen Versorgung der schweren Hämorrhagie helfen, eine therapeutische Lücke zu schließen. Dazu ist aber zu fordern, daß ein solcher "Blutersatz" sofort und in der Menge unbegrenzt zur Verfügung steht, der universal einsetzbar ist bei fehlender antigener oder infektiöser Potenz, und der ferner frei ist von gravierenden Nebenwirkungen. Die Erforschung und chemische Modifizierung stromafreier Hämoglobin-Lösungen über die letzten 15 Jahre hinweg gipfelte in der Synthese einer vernetzten pyridoxalierten SFH-Lösung. Diese Lösung vom Typ "nhpa" wurde von uns unter den Bedingungen der extremen isovolämen Hämodilution im Tierexperiment vergleichend gegen ein konventionelles Plasmasubstitut (5% Humanalbumin = HA5) untersucht.

Die Meßgrößen der Hämodynamik und des O_2 -Transports verhielten sich in der HA5-Gruppe entsprechend den bekannten Befunden bei limitierter isovolämer Hämodilution. Das Ausmaß unserer Hämodilution war aber für konventionelle Kolloide bereits grenzwertig, da insbesondere anhand von O_2 -Gehalt und damit auch von verfügbarem Sauerstoff deutlich pathologische Zustände erreicht wurden. Die

hämodynamische Gegenregulation (Steigerung von Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, Schlagvolumen) konnte den Verlust an Sauerstoffträgern nicht mehr kompensieren. HZV-Steigerung bei bisher bekannter Hämodilution ist als Kompensationsmechanismus unbedingt erforderlich. Ein Herz, welches seine Auswurfleistung nicht steigern kann, wird selbst bei relativ geringer Hämodilution bereits dekompensieren. Dies insbesondere deshalb, weil das Myokard aufgrund seiner bereits bei normaler Belastung hohen Sauerstoffextraktion das limitierende Organ bei akutem Mangel an O_2 - Trägern darstellt. Bei der extremen Hämodilution kam es zu einer zunehmenden Rechtsverschiebung der O_2 - Dissoziationskurve mit maximaler O_2 - Entsättigung bei den mit HA5 diluierten Tieren. Diese veränderte O_2 - Affinität gewährleistete im Zusammenhang mit der extremen HZV- Steigerung noch normale Werte für den zentralvenösen pO_2 . Dieser $p_{\bar{v}} O_2$ ist insofern von Bedeutung, als ein Absinken auf Werte unter 30 mmHg ein eindeutiger Hinweis auf eine gestörte Gewebeoxygenation ist. Die von uns bei mittelgradiger Hämodilution gefundenen hohen $p_{\bar{v}} O_2$ -Werte in der HA5-Gruppe darf man aber nicht uneingeschränkt als verbesserte Gewebeoxygenation interpretieren, da es bei der Hämodilution zur Ausbildung von funktionellen arteriovenösen kapillären Shunts kommt. Diese wirken dann im Sinne von arteriovenösen Kurzschlüssen und resultieren insbesondere im Zusammenhang mit einem gesteigerten Herzzeitvolumen in einem hohen $p_{\bar{v}} O_2$.

Die hämodynamische Reaktion auf eine Hämodilution mit "nhpa" unterscheidet sich grundlegend von derjenigen mit konventionellen kolloidalen Plasmasubstituten.

Die bisher unabdingbaren hämodynamischen Gegenregulationen - Steigerung von HZV, Herzfrequenz, Schlagvolumen; Reduktion von TSR und PVR - bleiben selbst bei extremer Hämodilution aus. Es scheint eher sogar in der Tendenz zu einer Zunahme des Widerstandes im großen Kreislauf-

bei unverändertem pulmonalem Gefäßwiderstand - zu kommen. Die Größen des Sauerstofftransports belegen die Fähigkeit von "nhpa", Sauerstoff unter physiologischen Bedingungen aufzunehmen, diesen zu binden und ihn auch an die Gewebe abzugeben. Wir äußern insbesondere aufgrund der errechneten Kreislaufwiderstände die Vermutung, daß es bei Hämodilution mit stromafreien Hämoglobin-Lösungen nicht zur Ausbildung von kapillären Shunts im Sinne eines arteriovenösen Kurzschlusses kommt. Daher sehen wir in dem nominell nahezu gleichen zentralvenösen pO_2 (wie in der Kontrollgruppe) am Versuchsende die günstigere Situation in der nhpa- Gruppe bezüglich der Gewebeoxygenierung. Die höhere O_2 -Affinität von "nhpa" am Ende der Hämodilution gegenüber dem erythrozytären Hämoglobin kann darin begründet sein, daß "nhpa" seine O_2 - Dissoziationskurve nicht in dem Ausmaß verschieben kann wie natürliches Hämoglobin. Bei weiterer Reduktion des $p_{\bar{v}} O_2$ ist aber auch mit einer weiteren Zunahme der O_2 -Extraktion aus "nhpa" zu rechnen. Trotz gegenüber natürlichem Hämoglobin verringerter molarer O_2 - Beladung von "nhpa" lagen sowohl O_2 - Gehalt als auch O_2 - availability selbst bei extremer Hämodilution noch im akzeptablen Bereich. Die Endresultate der O_2 - availability übertrafen in der nhpa-Gruppe diejenigen der HA5-Gruppe. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, als das $\dot{V}E_{\dot{V}O_2}$ bei HA5-Dilution mehr als verdoppelt wurde, während es sich beim nhpa-Austausch praktisch nicht veränderte.

Die von uns gewählten Versuchsbedingungen beeinflussen die Nierenfunktion anhand der untersuchten Parameter nur wenig. Wir konnten in keiner der beiden Gruppen während des akuten Austausches eine wesentliche Funktions- einbuße finden. Das Verhalten des Serum-Kreatinins beobachteten wir bis mehrere Tage nach der Hämodilution. In keinem der beiden Kollektive wurden eindeutige pathologische Befunde registriert. Der Restbestand von

10% unvernetztem SFH in der nhpa-Lösung führt sehr rasch nach Infusionsbeginn zu einer Makrohämaturie. Möglicherweise steigert dieses glomerulär filtrierte SFH den Urinfluß im Sinne einer osmotischen Diurese. Allerdings erlauben die von uns ermittelten Befunde nicht, dem "nhpa" eine "fehlende Nephrotoxizität" zu bescheinigen. Es sind diesbezüglich noch weitere Untersuchungen vor dem Einsatz beim Menschen erforderlich.

Aus den Blutkonzentrationen an freiem Hämoglobin berechneten wir eine intravasale Halbwertszeit für "nhpa" von ca. 20 Stunden. Damit liegt eine SFH-Lösung von zufriedenstellender intravasaler Verweildauer vor. Am 3. Tage nach dem Blutaustausch war nahezu kein freies Hämoglobin im Plasma mehr nachzuweisen.

Die von uns untersuchten labor - chemischen Parameter belegen die Verträglichkeit von "nhpa". In keinem der beiden Kollektive fanden wir gravierende Auffälligkeiten von Serum- Elektrolyten, Laktat, freien Fettsäuren oder Triglyceriden. Lediglich der Verlauf der Serum-Glukose unterschied sich während der Dilution sowie in der frühen Postdilutionsphase in den beiden Gruppen. Dies kann Ausdruck einer deutlicheren "Streßreaktion" der mit HA5 diluierten Tiere sein.

Somit kommt "nhpa" den eingangs formulierten Anforderungen eines "Blutersatzes" recht nahe. Oxygenation und Desoxygenation entsprechen weitgehend dem Verhalten des natürlichen Hämoglobins bei auffallender hämodynamischer Stabilität selbst bei nur noch geringem Restbestand körpereigener Erythrozyten. Auch die übrigen von uns erhobenen Befunde sprechen für eine zufriedenstellende Verträglichkeit von "nhpa". Es scheint also eine SFH-Lösung mit vielversprechenden Eigenschaften für künftige präklinische und eventuell klinische Studien zu sein. Es existieren allerdings noch eine Reihe offener Fragen,

die vorher geklärt werden müssen. Dazu gehören u.a. Einzelheiten des Schicksals der infundierten Lösung im Organismus, die Auswirkungen einer möglichen Belastung des RES, die Klärung der potentiellen Antigenität von Makromolekülen und insbesondere der Nachweis der Effektivität bzw. der Überlegenheit gegenüber bisherigen Therapieprinzipien im hämorrhagischen Schockzustand.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABBOUD, F.M., HEISTAD, D.D., MARK, A.L., SCHMID, P.G.
Reflex control of the peripheral circulation
Progr. Cardiovasc. Dis. 18:371 (1976)
2. AMBERSON, W.R., FLEXNER, J., STEGGERADA, F.R. et al
On use of Ringer-Locke solutions containing hemoglobin
as a substitute for normal blood in mammals.
J.Cell. Comp. Physiol. 5:359 (1934)
3. AMBERSON, W.R., JENNINGS, J.J., RHODE, C.M.
Clinical experience with hemoglobin saline solutions
J. Appl. Physiol. 1:469 (1949)
4. BAKER, S.B., DAWES, R.L.F.
Experimental hemoglobinuric nephrosis
J. Pathol. Bacteriol. 87:49 (1964)
5. BAUR, K.F., JUNGER, H., LENZ, G., SCHORER, R.
Polymerisiertes Hämoglobin. Die Wirkung einer 6%
Lösung auf Kreislauf und Säure-Base-Haushalt im
Tierexperiment.
Vortrag Deutscher Anästhesisten-Kongreß, 12.-14.10. 1978,
Würzburg
6. BENESCH, R., BENESCH, R., ENOKI, Y.
The interaction of hemoglobin and its subunits with
2,3-diphosphoglycerate
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 61:1102 (1968)
7. BENESCH, R., BENESCH, R., YU, C.I.
The effect of pyridoxal phosphate on the oxygenation
of hemoglobin
Fed. Proc. 28:604 (1969)
8. BIRNDORF, N.I., LOPAS, H.
Effects of red cell stroma-free hemoglobin solution
on renal function in monkeys
J. Appl. Physiol. 29:573 (1970)

9. BISSINGER, U., MÜLLER-SCHAUENBURG, M., HAUSSMANN, E., MEINKE, J.,
Funktionelle Nierenveränderungen nach Applikation
einer polymerisierten Hämoglobin-Lösung als Blutersatz.
Vortrag Zentraleuropäischer Anästhesisten-Kongreß,
13.-17.9.1983, Zürich
10. BLUMENSTEIN, J., TAM, S.C., CHANG, J.E., WONG, J.T.F.
Experimental transfusion of dextran-hemoglobin
Progr. Clin. Biolog. Res. 19:205 (1978)
11. BONHARD, K.
Experimentelle Erfahrungen mit Hämoglobin-Infusions-
lösungen
Abhandl. Akad. Wiss. DDR 1973
12. BONHARD, K.
Sauerstofftransportierende Therapeutika aus abge-
laufenem Konservenblut. Gewinnung und Anwendung.
In: Forsch. Ergeb. Transf. Med. Immunhämatol.
Bd. 3, Medicus, Berlin 1976
13. BONHARD, K., KOTHE, N.
Basic requirements for intravascular oxygen transport
by cell-free hemoglobin preparations.
Vortrag ISH/ISBT-Congress, 1.-7.8.1982, Budapest
14. BONHARD, K.
Persönliche Mitteilung 1983
15. BONHARD, K., KOTHE, N., EICHENTOPF, B.
Characterization of a blood substitute in pre-
clinical trial, which is based on chemically modified
hemoglobin.
Poster 3rd World Congress on Emergency and Disaster
Medicine, Rom, 24.-27.5.1983
16. BRANDT, J.L., FRANK, N.R., LICHTMANN, H.C.
The effect of hemoglobin solutions on renal function
in man.
Blood 6:1152 (1951)
17. BRETSCHNEIDER, H.J., FRANK, A., KANZOW, E., BERNHARD, U.
Über den kritischen Wert und die physiologische
Abhängigkeit der Sauerstoff-Sättigung des venösen
Coronarblutes.
Pflügers Arch. 264:399 (1957)

18. BRYAN-BROWN, C.W., BAEK, S., MAKABALI, G., SHOEMAKER, W.
Consumable oxygen: availability of oxygen in relation
to oxyhemoglobin dissociation.
Crit. Care. Med. 1:17 (1973)
19. BRYAN-BROWN, C.W.
Sauerstofftransport und O₂- Dissoziationskurve
In: Handbuch der Intensivmedizin, Eds.: J.L. Berk,
J.E. Sampliner, J.S. Arzt. 2. Aufl., Karger Basel 1980
20. BRYAN-BROWN, C.W.
Oxygen uptake and delivery: new techniques
ASA Annual refresher course lectures No. 223, 1983
21. BUNN, H.F., ESHAM, W.T., BULL, R.W.
The renal handling of hemoglobin - I. Glomerular
filtration
J. Exp. Med. 129:909 (1969)
22. BUNN, H.F.
Erythrocyte destruction and hemoglobin catabolism
Semin. Hematol. 9:3 (1972)
23. BURCK, H.C., EICHNER, G., SEDLACZE, K.T.
Das akute Nierenversagen nach Hämoglobin - Infusion
mit und ohne Erythrozytenstromata am Kaninchen.
Res. Exp. Med. 166:79 (1975)
24. CAIN, S.M.
Oxygen delivery and uptake in dogs during anoxic
and hypoxic hypoxia.
J. Appl. Physiol. 42:228 (1977)
25. CAIN, S.M.
Effects of tissue and vasoconstrictor tone on O₂-
extraction during hypoxic hypoxia.
J. Appl. Physiol. 45:219 (1978)
26. CERNY, L.C., CERNY, E.L., CERNY, M.E. et al.
Mixtures of whole blood and hydroxyethylstarch-
hemoglobin polymers.
Crit. Care. Med. 11:739 (1983)

27. CHANUTIN, A., CURNISH, R.R.
Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch. Biochem. Biophys. 121:96 (1967)
28. CLARK, L.C.Jr., GOLLAN, F.
Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure.
Science 152:1755 (1966)
29. COCHIN, A., Das GUPTA, T.K., De VOSKIN, R. et al.
Immunogenic properties of stroma vs. stromafree hemoglobin solution.
Surg. Forum 23:19 (1972)
30. COMROE, J.H.Jr.
The peripheral chemoreceptors
In: Handbook of Physiology. Respiration. Eds.: W.O. Fenn, H. Rahn. 1964
Zit. nach MURRAY 1968
31. DAWSON, R.B., ELLIS, T.J.
Hemoglobin function of blood stored at 4°C in ACD and CPD with adenine and inosine.
Transfusion 10:113 (1970)
32. DEETJEN, P.
Niere und ableitende Harnwege. Physiologische Grundlagen.
In: Klinische Pathophysiologie. Ed.: W. Siegenthaler. Thieme 1973
33. De VENUTO, F., MORRIS, W.Y., ZEGNA, A.I., ZUCK, T.F.
Total and partial blood exchange in the rat with hemoglobin prepared by crystallisation.
Transfusion 17:555 (1976)
34. De VENUTO, F., ZEGNA, A.I.
Plasma oncotic pressure of the rat during and after blood exchange with crystalline hemoglobin solution.
Surg. Gynecol. Obstet. 147:379 (1978)

35. De VENUTO, F., FRIEDMANN, H.I., NEVILLE, J.R.,
PECK, C.C.
Appraisal of hemoglobin solution as a blood
substitute.
Surg. Gynecol. Obstet. 149:417 (1979)
36. De VENUTO, F.
Oxygen carrying resuscitation solutions.
Crit. Care Med. 10:237 (1982)
37. De VENUTO, F., ZEGNA, A.
Blood exchange with pyridoxalated and polymerized
hemoglobin solution.
Surg. Gynecol. Obstet. 155:342 (1982)
38. De VENUTO, F., ZEGNA, A.
Preparation and evaluation of pyridoxalated-poly-
merized human hemoglobin.
J. Surg. Res. 34:205 (1983)
39. Del GUERICO, L., COMMARASWAMY, R., FEINS, N. et al
Pulmonary a-v-admixture and the hyperdynamic state
in surgery for portal hypertension.
Surgery 56:57 (1964)
40. DUDZIAK, R., BONHARD, K.
The development of hemoglobin preparations for
various indications
Anaesthesist 29:181 (1980)
41. DJORDJEWICH, L., MILLER, I.F.
Synthetic erythrocytes from lipid encapsulated
hemoglobin.
Exp. Hematol. 8:584 (1980)
42. DJORDJEWICH, L., MAYORAL, J., IVANKOWICH, A.,
GOTTSCHALK, W.
Exchange blood transfusions with hemosomes in rats.
Anesthesiology V55:A86 (1981)

43. DJORDJEVICH, L., PAULI, B., MAYORAL, J., IVANKOVICH, A.
Transfusion with synthetic erythrocytes: ability
to maintain O₂- transport; histopathology of organs.
Anesthesiology V57:A143 (1982)
44. DUNCOMBE, W.G.
The colorimetric microdetermination of long chain
fatty acids.
Biochem. J. 88:7 (1963)
45. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum
und Gewebe.
Klin. Wschr. 44:262 (1966)
46. ELERT, O., OTTERMANN, U.
Cardioplegic hemoglobin perfusion: a method of
providing optimal myocardial protection.
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 27:245 (1979)
47. ELERT, O., STEINAU, U.
Die Verhinderung ischämischer Schäden an abgetrennter
Extremitätenmuskulatur.
In: Mikrozirkulation und Blutrheologie. Therapie
der peripheren arteriellen Verschußkrankheit.
Ed.: H. Müller-Wiefel. Witzstrock Verlag, Baden-
Baden 1980
48. ELERT, O., KUNKEL, B., LANG, J.
Der Einfluß von Calcium-Antagonisten und stroma-
freier Hämoglobin-Lösung auf die Ischämietoleranz
des Herzens.
In: Chirurgisches Forum 1981. Ed. H. Junghans.
Springer Verlag Berlin 1981
49. ERICSSON, J.L.E.
Transport and digestion of hemoglobin in the proxi-
mal tubule-I. Light microscopy and cytochemistry
of acid phosphate.
Lab. Invest. 14:1 (1965)

50. FEOLA, M., AZAR, D., WIENER, L.
Improved oxygenation of ischemic myocardium by
hemodilution with stroma-free hemoglobin solution.
Chest 75:369 (1979)
51. FINCH, C.A., LENFEANT, C.
Oxygen transport in man.
N. Engl. J. Med. 286:407 (1972)
52. FISCHER, K.J.
Einfluß der limitierten isovolämischen Hämodilution
(LIHD) auf die Kontraktilität des isolierten Warm-
blüterherzens.
Anaesthesist 25:143 (1976)
53. FÖRSTER, H., HOOS, I., SCHNEIDER, M., HAUCK, H.
Zur Verwendung von stromafreien Hämoglobin-Lösungen
als Blutersatz.
Infusionstherapie IV:122 (1977)
54. FOWLER, N.O., HOLMES, J.C.
Dextran-exchange anemia and reduction in blood
viscosity in the heart-lung preparation.
Am. Heart J. 68:204 (1964)
55. FRIEDMANN, H.I., De VENUTO, F.
Morphological effects of transfusions with hemo-
globin solutions.
Crit. Care. Med. 10:288 (1982)
56. GEYER, R.P.
Review of perfluorochemical-type blood substitute.
Proc. Xth Intern. Congr. Nutr. Symp. on PFC
Artificial Blood.
Kyoto 1975
57. GOULD, S.A., SEHGAL, L.R., ROSEN, A.L. et al
Hemoglobin solution: Is a normal Hb or p50 more
important?
J. Surg. Res. 33:189 (1982)

58. GREENBURG, A.G., SCHOOLEY , B.A., PESKIN, G.W.
Improved retention of stroma-free hemoglobin solution
by chemical modification.
J. Trauma 17:501 (1977)
59. GREENBURG, A.G., HAYASHI, R., SIEFERT, I. et al
Intravascular persistence and oxygen delivery
of pyridoxalated stroma-free hemoglobin during
gradations of hypotension.
Surgery 86:13 (1979)
60. GREENBURG, A.G., PESKIN, G.W., HOYDT, D.B.,
MOORES, W.Y.
It is necessary to improve the intravascular retention
of hemoglobin solutions?
Crit. Care Med. 10:266 (1982)
61. GUENTER, C., HINSHAW, L.
Comparison of septic shock due to gram-negative
and gram-positive organisms.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 134:780 (1970)
62. GUYTON, A.C., JONES, C.E., COLEMAN, T.G.
Circulatory physiology: Cardiac output and its
regulation.
W.B. Saunders Verlag Philadelphia 1973
63. HAMILTON, P.B., HILLER, A., Van SLYKE, D.D.
Renal effects of hemoglobin infusions in dogs in
hemorrhagic shock.
J. Exptl. Med. 85:477 (1948)
64. HEMRECK, A., THAL, A.
Mechanism of high circulatory requirements in sepsis
and septic shock.
Ann. Surg. 170:677 (1969)
65. HERSHKO, C.
The fate of circulating hemoglobin.
Br. J. Hematol. 29:199 (1975)

66. HIRLINGER, W.K., GRÜNERT, A., HERRMANN, M. et al
Auswirkungen eines teilweisen Blutaustausches
mit Fluosol DA20% auf den intakten Organismus
des Schweines.
Anaesthesist 31:660 (1982)
67. HOBBAHN, J., JESCH, F., VOGEL, H. et al
Total blood exchange with pyridoxalated polyhemo-
globin (nhpa).
Vortrag 3rd World Congress on Emergency and Disaster
Medicine, Rom, 24.-27.5.1983
68. HOBBAHN, J., VOGEL, H., JESCH, F.
Sauerstofftransport nach partiellem und totalem
Blutaustausch mit pyridoxaliertem Polyhämoglobin.
Vortrag Zentraleuropäischer Anästhesisten-Kongreß,
13.-17.9.1983, Zürich (1983a)
69. HOHORST, H.J.
Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure.
Biochem. Z. 332:18 (1957)
70. JAENIKE, J.R.
The renal lesion associated with hemoglobinemia-I.
Its production and functional evaluation in the rat.
J. Exp. Med. 123:523 (1966)
71. JAENIKE, J.R., SCHNEEBERGER, E.E.
The renal lesion associated with hemoglobinemia-II.
Its structural characteristics in the rat.
J. Exp. Med. 123:537 (1966)
72. JAFFE, M.
Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in
normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion
des Kreatinins.
Z. Physiol. Chem. 10:391 (1886)
73. JESCH, F., HOBBAHN, J., ENDRICH, B. et al
Improved in vivo oxygen delivery from stroma-free
hemoglobin by pyridoxalation.
Pflügers Arch. 362:R 16 (1976)

74. JESCH, F., BONHARD, K., STIPPIG, S., MESSMER, K.
Cross-linked pyridoxalated stroma-free hemoglobin
solutions (SFH-PLP) as a blood replacement.
Vortrag 5th European Congress of Anesthesiology,
Paris 4.-9.9.1978
75. JESCH, F., PETERS, W., HOBBAHN, J. et al
Oxygen transporting fluids and oxygen delivery
with hemodilution.
Crit. Care Med. 10:270 (1982)
76. JUNGER, H., LENZ, G., KOTHE, N. et al
Präklinische Untersuchungen zum Einsatz einer
vernetzten pyridoxalierten Hämoglobin-Lösung im
hämorrhagischen Schock.
Vortrag Zentraleuropäischer Anästhesisten-Kongreß,
Zürich 13.-17-9-1983
77. KAPLAN, H.R., MURTHY, V.S.
Hemoglobin solution: A potential oxygen transporting
plasma volume expander.
Fed. Proc. 34:1461 (1975)
78. KEENE, W.R., JANDL, J.H.
The sites of hemoglobin catabolism.
Blood 26:705 (1965)
79. KESSLER, M., HÖPER, J., KRUMME, B.A.
Tissue perfusion and cellular function.
Anesthesiology 45:186 (1976)
80. KESSLER, M.
Grundlegende Prinzipien der Sauerstoffversorgung
des Gewebes.
In: Mikrozirkulation und arterielle Verschlußkrankheit
Karger Verlag Basel 1981
81. KETTLER, D., HELLBERG, K., KLAESS, G. et al
Hämodynamik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffver-
sorgung des Herzens unter isovolämischer Hämodilution.
Anaesthesist 25:131 (1976)

82. KLEIN, G., DUDZIAK, R., OTTERMANN, U., FÖRSTER, H.
First experiences with extreme hemodilution by a
new polymerized stroma-free hemoglobin solution.
Poster 3rd World Congress on Emergency and Disaster
Medicine, Rom 24.-27.5.1983
83. KLEIN, G., OTTEMANN, U., DUDZIAK, R.
Hämodilutionsversuche mit einer neuen polymerisierten
Hämoglobin-Lösung beim Hund: B. Sauerstofftransport.
Anaesthesist 32 (Suppl.):300 (1983a)
84. KOMATSU, T., SHIBUTANI, K., BIZZARI, D.
Critical level of oxygen delivery in anaesthetized man.
Anes. Analg. 61:196 (1982)
85. KOTHE, N., BONHARD, K., EICHENTOPF, B.
Modifizierte, stromafreie Hämoglobin-Lösung als
Blutersatz - Charakterisierung des Präparates
Anaesthesist 32 (Suppl.):301 (1983)
86. LATHEM, W.
The renal excretion of hemoglobin; regulatory
mechanisms and the differential excretion of free
and protein-bound hemoglobin.
J. Clin. Invest. 38:652 (1958)
87. LENZ, G., JUNGER, H., BAUR, K.F. et al
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Auswir-
kungen von polymerisiertem Hämoglobin auf die
Nierenfunktion (funktionelle und morphologische
Untersuchungen).
Vortrag Deutscher Anästhesisten-Kongreß,
Würzburg 12.-14-10-1978
88. LENZ, G., JUNGER, H., SCHNEIDER, M. et al
Crosslinked pyridoxalated hemoglobin solution for
resuscitation during hemorrhagic shock.
Vortrag 3rd World Congress on Emergency and Disaster
Medicine, Rom 24.-27.5.1983

89. LENZ, G., BENZING, H., BISSINGER, U. et al
Sauerstofftransportcharakteristika polymerisierter
pyridoxalierter Hämoglobin-Lösungen in vitro
und in vivo.
Anaesthesist 32 (Suppl.): 298 (1983)
90. LOOS, W., KETTLER, D., HELLBERG, K. et al
Hämodynamisches Verhalten und Hypoxietoleranz
des Myocards unter 6%-Sauerstoffmangelbeatmung
nach akuter isovolämischer Hämodilution im
Tierexperiment.
Anaesthesist 25:137 (1976)
91. MAKI, T., HORI, M., IDEZUKI, J.
Severe circulatory derangement induced by intra-
venous Fluorocarbon emulsion.
J. Surg. Res. 13:90 (1972)
92. MATSUMOTO, T., WATANABE, M., HAMANO, T. et al
Role of oncotic agents in saving effect of per-
fluorochemical emulsions in hemodilution.
Chem. Pharm. Bull. 25:2163 (1977)
93. MESSMER, K., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.
Hemodilution - Theoretical basis and clinical
applications.
Karger Verlag Basel 1972
94. MESSMER, K.
Circulatory significance of hemodilution: rheologic
changes and limitations.
Adv. Microcirc. 4:1 (1972a)
95. MESSMER, K., SUNDER-PLOSSMANN, L., JESCH, L. et al
Oxygen supply to the tissue during limited normo-
volemic hemodilution.
Res. Exp. Med. 159:152 (1973)
96. MESSMER, K., SUNDER-PLOSSMANN, L.
Die relative O₂-Transportkapazität im Blut in
Abhängigkeit verschiedener Hkt-Werte.
Progr. Surg. 13:208 (1974)

97. MESSMER, K., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.
Intentional hemodilution
Karger Verlag basel 1975
98. MESSMER, K., JESCH, F.
Stromafreie Hämoglobin-Lösung - ein Blutersatz-
mittel?
In: Forsch. Ergeb. Transf. Med. Immunhämatol.
Bd.3, Medicus Verlag, Berlin 1976
99. MESSMER, K., JESCH, F., PETERS, W., SCHÖNBERG, M.
Oxygen affinity of stroma-free hemoglobin and its
effect on tissue oxygenation.
Bibl. Anat. 15:375 (1977)
100. MESSMER, K., JESCH, F., SCHAFF, J. et al
Oxygen supply by stroma-free hemoglobin.
In: Blood substitutes and plasma expanders,
S. 175-190, A.R. Liss. Inc. New York 1978
101. MILLER, J. H., Mc DONALD, R.K.
The effect of hemoglobin on renal function in human.
J. Clin. Invest. 30:1033 (1951)
102. MILLER, M., COOK, W., MITHOEFER, J.
Limitations of the use of mixed venous pO_2 as an
indicator of tissue hypoxia.
Clin. Res. 27:401 A (1979)
103. MILLER, M.J.
Tissue oxygenation in clinical medicine: a
historical review
Anes. Analg. 61:527 (1982)
104. MOSS, G.S., De WOSKIN, R., ROSEN, A.L. et al.
Transport of oxygen and carbon dioxide by hemo-
globin-saline solution in the red cell-free primate.
Surg. Gynecol. Obstet. 142:357 (1976)
105. MURRAY, J.F., ESCOBAR, E.
Circulatory effects of blood viscosity: comparison
of methemoglobinemia and anemia.
J. Appl. Physiol. 25:594 (1968)

106. MURRAY, J.F., ESCOBAR, E., RAPAPORT, E.
Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia.
Am. J. Physiol. 216:638 (1969)
107. MURRAY, R.K., CONNELL, G.E., PERT, J.H.
The role of haptoglobin in the clearance and distribution of extracorporeal hemoglobin.
Blood 17:45 (1961)
108. NAITO, R., YOKOYAMA, K.
Improvement of perfluorodecalin emulsion with special regard to in vivo stability, offering Fluosol DA.
In: Proc. Sympos. Res. on PFC in Med. and Biol.,
Eds.: V. Novakova und L.O. Plantin, Huddinge
Verlag Stockholm 1977
109. NAITO, R., YOKOYAMA, K.
Perfluorochemical blood substitutes "Fluosol-43",
Fluosol DA 20% and 35%.
Technical information Ser. Nr.5 Osaka/Japan, The
Green Cross Corp. 1978
110. OHYANAGI, H., SEKITA, M., OKAMOTO, M. et al
Exchange transfusion of blood for perfluorochemical emulsions in monkeys
Proc. I. Intern. Long Artif. Org., Tokyo 1977
111. OKADA, K., KOSUGI, J.
The effect of Fluosol DA upon gas exchange in the lung (continuous measurement of O_2 , CO_2 -elimination and $AaDO_2$)
In: Proc. Sympos. Res. on PFC in Med. and Biol.
Eds.: V. Novakova und L.O. Plantin, Huddinge
Verlag Stockholm 1977
112. OTTERMANN, U.
Myocardprotektion durch kardioplegische Hämoglobin-perfusion.
Anaesthesist 29:190 (1980)

113. OTTERMANN, U., KLEIN, G., DUDZIAK, R., FÖRSTER, H.
Does the polymerized stroma-free hemoglobin :
solution function as a real oxygen carrying colloid?
Poster 3rd World Congress on Emergency and
Disaster Medicine, Rom 24.-27.5.1983
114. OTTERMANN, U., KLEIN, G., DUDZIAK, R.
Hämodilutionsversuche mit einer neuen polymeri-
sierten Hämoglobin-Lösung beim Hund: A. Hämodynamik.
Anaesthesist 32 (Suppl.): 299 (1983)
115. PESKIN, G.W., O'BRIEN, K., RABINER, S.F.
Stroma-free hemoglobin solution: The "ideal"
blood substitute?
Surgery 66:185 (1969)
116. PIMSTONE, N.R.
Renal degradation of hemoglobin.
Semin. Hematol. 9:31 (1972)
117. POPPER, H., MANDEL, E., MAYER, H.
Zur Kreatininbestimmung im Blute.
Biochem. Z. 291:354 (1937)
118. RABINER, S.F., HELBERT, J.R., LOPAS, H., FRIEDMAN, L.H.
Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution
for use as a plasma expander.
J. Exp. Med. 126:1127 (1967)
119. RABINER, S.F.
Hemoglobin solution as a plasma expander.
Fed. Proc. 34:1454 (1975)
120. RADKE, J., TEICHMANN, J., SCHENK, H.-D. et al
Einfluß einer stromafreien Hämoglobin-Lösung
(Biotest) auf die cerebrale Hämodynamik und den
Hirnstoffwechsel.
Vortrag Deutscher Anästhesisten - Kongreß, Würzburg
12.-14.10.1978
121. RELIHAN, M., LITWIN, M.S.
Effect of stroma-free hemoglobin solution on
clearance rate and renal funktion.
Surgery 71:395 (1972)

122. RELIHAN, M., OLSEN, R.E., LITWIN, M.S.
Clearance rate and effect on renal function of stroma-free hemoglobin following renal ischaemia.
Ann. Surg. 176:700 (1972a)
123. RELIHAN, M., LITWIN, M.S.
Clearance rate and renal effects of stroma-free hemoglobin on acidotic dogs.
Surg. Gynecol. Obstet. 137:73 (1973)
124. ROSEN, A.L., GOULD, S., SEHGAL, L.R. et al.
Cardiac output response to extreme hemodilution with hemoglobin solutions of various P_{50} values.
Crit. Care Med. 7:380 (1979)
125. ROSEN, A.L., GOULD, S.A., SEHGAL, L.R. et al.
Hemoglobin solutions as red cell substitutes
Crit. Care Med. 10:275 (1982)
126. ROSSING, R.G., CAIN, S.M.
A nomogramm relating pO_2 , pH, temperature and hemoglobin saturation in the dog.
J. Appl. Physiol. 21:195 (1966)
127. SACHS, L.
Angewandte Statistik
Springer Verlag Berlin 1984
128. SALHANY, J.M., ELIOT, R.S., MIZUKAMI, H.
The effects of 2,3-diphosphoglycerate on the kinetics of deoxygenation of human hemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 39:1052 (1970)
129. SAVITZKY, J.P., DOCZI, J., BLACK, J., ARNOLD, J.D.
A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin.
Clin. Pharmacol. Ther. 23:73 (1978)
130. SCANNON, P.J.
Molecular modifications of hemoglobin.
Crit. Care Med. 10:261 (1982)
131. SCHMIDT-SCHÖNBEIN, H.
Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation sowie Konsequenzen für deren pharmakologische Behandlung.
In: Mikrozirkulation und arterielle Verschlußkrankheiten, Karger Verlag Basel 1981

132. SCHMIDT, F.H.
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39:1244 (1961)
133. SCHMIDT, P.J., HOLLAND, P.V.
Pathogenesis of the acute renal failure associated with incompatible transfusions.
Lancet II:1169 (1967)
134. SCHMIDT-NIELSEN, K., LARIMER, J.L.
Oxygen dissociation curves of mammalian blood in relation to body size.
Am. J. Physiol. 195:424 (1958)
135. SCHNEIDER, M., HAUKE, H., FÖRSTER, H., HÜBNER, K.
Tierexperimentelle morphologische Untersuchungen über die Auswirkungen stromafreier Lösungen einfachen und polymerisierten Hämoglobins auf Leber und Niere.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 60:194 (1976)
136. SCHNOY, N., PFANNKUCH, F., BEISBARTH, H.
Fluorocarbone als Erythrozytenersatz. Bemerkungen zu Problematik und aktuellem Stand.
Anaesthesist 28:503 (1979)
137. SCHUBERT, G.E., HAUPT, A.S., KNEISSLER, U.
Morphologische und funktionelle Untersuchungen zum Hämoglobinabbau in ischämisch geschädigten Tubulusepithelien.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 60:199 (1976)
138. SCHWARTZ, S., FRANTZ, R.A., SCHOEMAKER, W.C.
Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia and hypoxia.
Am. J. Physiol. 241 H:864 (1981)
139. SEELIG, H.P.
Die Kreatininbestimmung mit der Jaffé-Reaktion.
Ärztl. Lab. 15:34 (1969)

140. SEHGAL, L.R., ROSEN, A.L., GOULD, S.A. et al.
In vitro and in vivo characteristics of polymerized
pyridoxalated hemoglobin solution.
Fed. Proc. 39:2383 (1980)
141. SHAPELL, S.D., LAYAUT, C.J.M.
Adaptive, genetic and iatrogenic alterations
of the oxyhemoglobin dissociation curve.
Anesthesiology 37:127 (1972)
142. SHEPHERD, A.P., GRANGER, H.J., SMITH, E.E.,
GUYTON, A.C.
Local control of tissue oxygen delivery and its
contribution to the regulation of cardiac output.
Am. J. Physiol. 225:747 (1973)
143. SHIBUTANI, K., KOMATSU, T., KUBAL, K. et al.
Critical level of oxygen delivery in anaesthetized
man.
Crit. Care Med. 11:640 (1983)
144. SOLD, M.J.
Sauerstoff - Aspekte für den Anästhesisten.
Anästh. Intensivmed. 22:95 (1981)
145. SOLD, M.J.
Is there an optimal P_{50} of hemoglobin?
Anaesthesia 37:640 (1982)
146. SPECTOR, J.E., CROSBY, W.H.
Coagulation studies during experimental hemoglobin-
emia in humans.
J. Appl. Physiol. 38:195 (1975)
147. STEINAU, U., ELERT, O.
Verlängerung der Ischämietoleranz abgetrennter
Extremitäten durch stromafreie Hämoglobin-Lösung.
Vortrag 9. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft
für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.
Bad Nauheim 14.-16.2.1980
148. STONE, A.M., STEIN, Th. et al.
Renal vascular effects of stroma and stroma-free
hemoglobin.
Surg. Gynecol. Obstet. 149:874 (1979)

149. STORCH, F.T.
Zur Verwendung von stromafreiem, pyridoxalierterm
Hämoglobin als sauerstofftransportierendes Blut-
ersatzmittel.
Inaugural - Dissertation, Frankfurt/M. 1984
150. SULLIVAN, S.F.
Oxygen transport
Anesthesiology 37:142 (1972)
151. SUNDER-PLASSMANN, L., JESCH, F., SEIFERT, J. et al.
The hemodynamic and hemorheological effects of a
stroma-free hemoglobin solution.
Bibl. Anat. 11:104 (1973)
152. SUNDER-PLASSMANN, L., DIETERLE, R., SEIFERT, J. et al.
Stroma-free hemoglobin solution as a blood
replacement fluid. Actual state and problems.
Eur. J. Intensive Care Med. 1:37 (1975)
153. SUNDER-PLASSMANN, L., KLÖVERKORN, W.P., MESSMER, K.
Präoperative Hämodilution: Grundlagen, Adaptations-
mechanismen und Grenzen klinischer Anwendung.
Anaesthesist 25:124 (1976)
154. TALLARIDA, R.J., MURRAY, R.B.
Pharmacologic calculations
Springer Verlag Heidelberg 1981
155. TAM, S.C., BLUMENSTEIN, J., WONG, J.T.F.
Soluble dextran-hemoglobin complex as a potential
blood substitute.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73:2128 (1976)
156. TEICHMANN, J., RADKE, J., SCHENK, H.D. et al.
Einfluß einer stromafreien Hämoglobin-Lösung
(Biotest) auf die allgemeine und koronare Hämodynamik.
Vortrag Deutscher Anästhesisten-Kongreß,
Würzburg 12.-14.10-1978
157. TIEN, Y.K.
The optimal position of oxyhemoglobin dissociation
curve.
Anesthesiology 51:S375 (1979)

158. TUREK, Z., KREUZER, F., HOOFD, L.J.C.
Advantage or disadvantage of a decrease of blood
oxygen affinity for tissue oxygen supply at hypoxia.
Pflügers Arch. 342:185 (1973)
159. UNSELD, J.M.
Blutersatz durch stromfreie Hämoglobin-Lösungen.
Springer Verlag Berlin 1974
160. UNSELD, H., ADERHOLD, B., STÄHLER, D. et al.
Die Belastbarkeit der Nieren des Zwergschweins
mit stromafreier Hämoglobin-Lösung.
In: Forsch. Ergebn. Transf. Med. Immunhämatol.
Bd.3 Medicus Verlag Berlin 1976
161. VALTIS, D.J., KENNEDY, A.C.
Defective gas transport function of stored red
cells.
Lancet I:119 (1954)
162. Van KAMPEN, E.J., ZIJLSTRA, W.G.
Standardization of hemoglobinometry. II. The
hemoglobincyanide method
Clin. Chem. Acta. 6:538 (1961)
163. Van KAMPEN, E.J., ZIJLSTRA, W.G.
Determination of hemoglobin and its derivatives
Adv. Clin. Chem. 8:141 (1965)
164. ZANDER, R.
Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen
mit Sauerstoffträgereigenschaften und deren
Einsatzmöglichkeiten.
Infusionstherapie 8:274 (1981)
165. ZUCK, T.F., De VENUTO, F., NEVILLE, J.R.,
FRIEDMANN, H.I.
Oncotic and oxygen transport effects of hemoglo-
bin solutions.
In: Blood substitutes and plasma expanders. Eds.:
G.A. Jamison und T.J. Greenwalt. Progr. Clin.
Biolog. Res. 19, New York 1978

7.1. Abbildungen

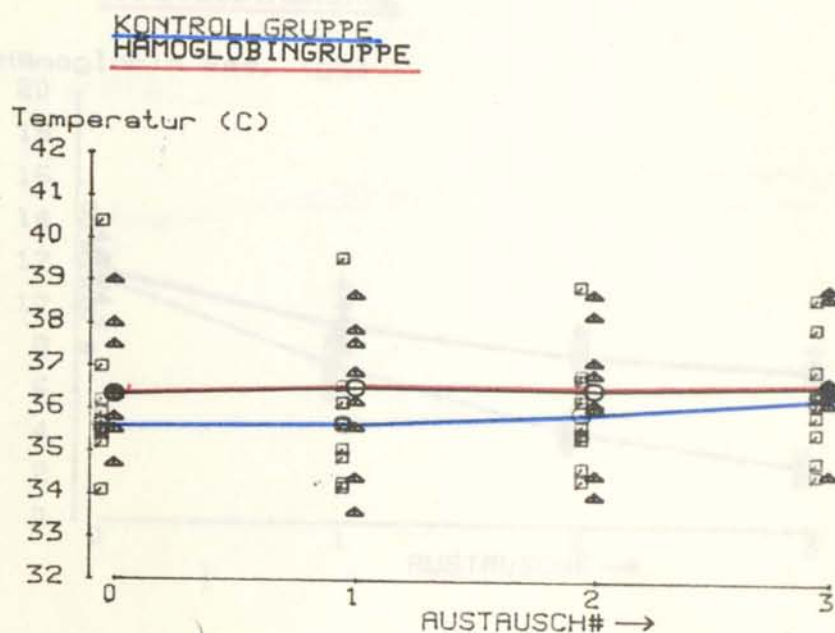


Abb. 1 Temperatur

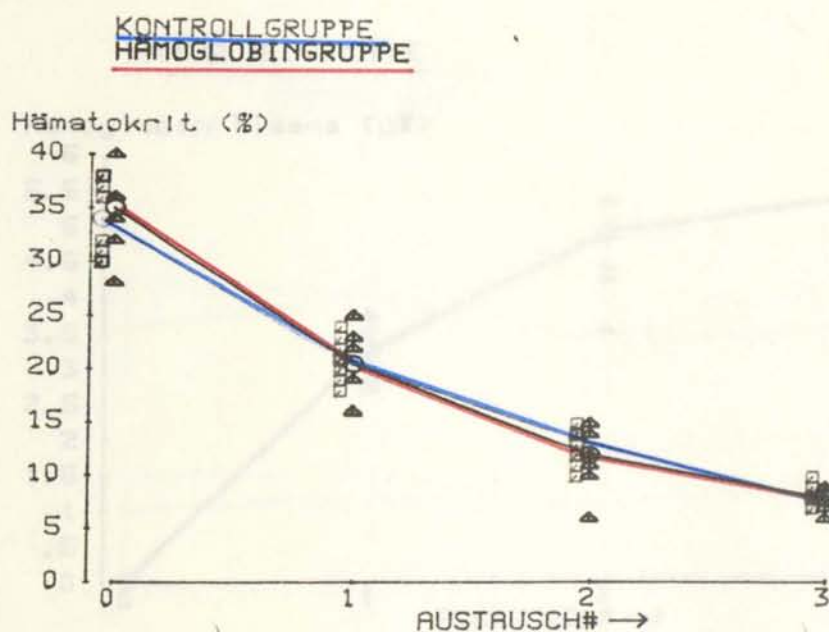


Abb. 2 Hämatokrit

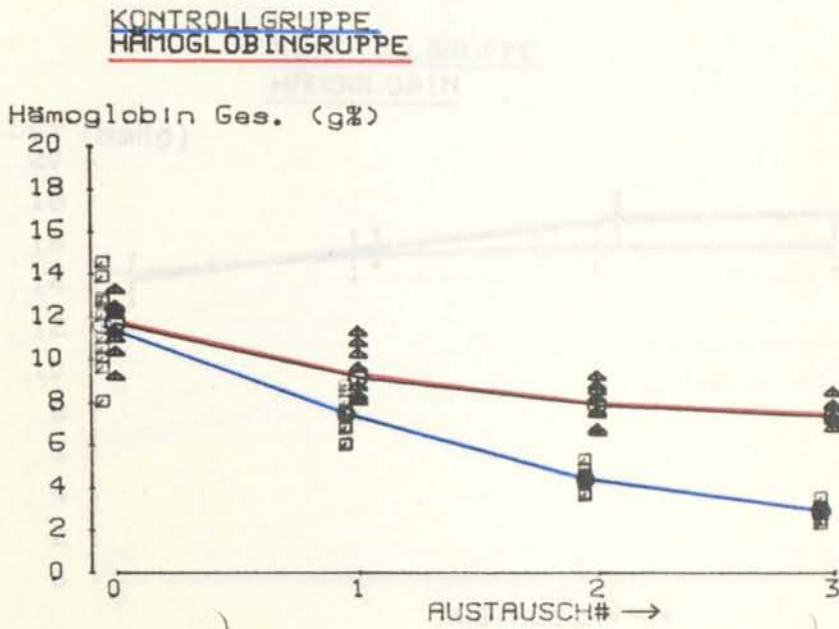


Abb. 3 Hämoglobin Ges.

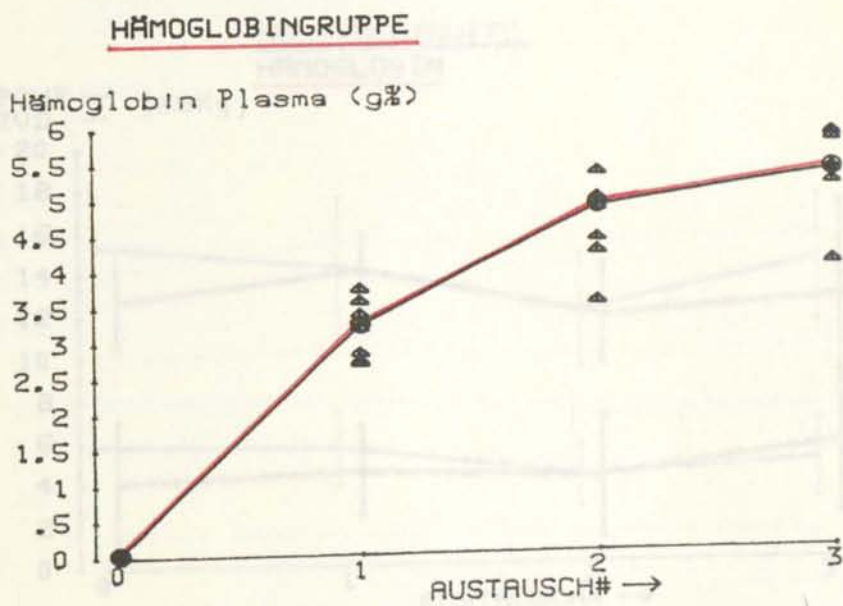


Abb. 4 Plasma-Hämoglobin

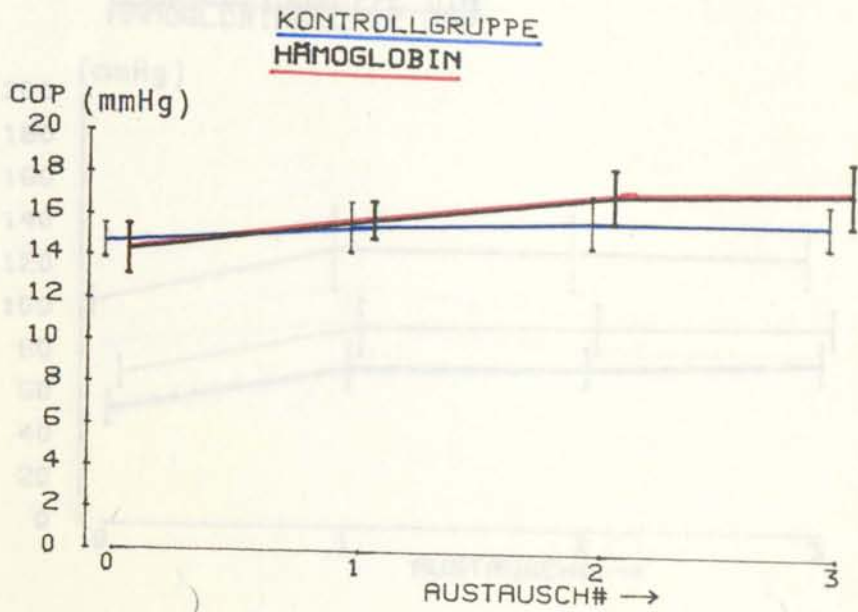


Abb. 5 Kolloidosmotischer Druck COP

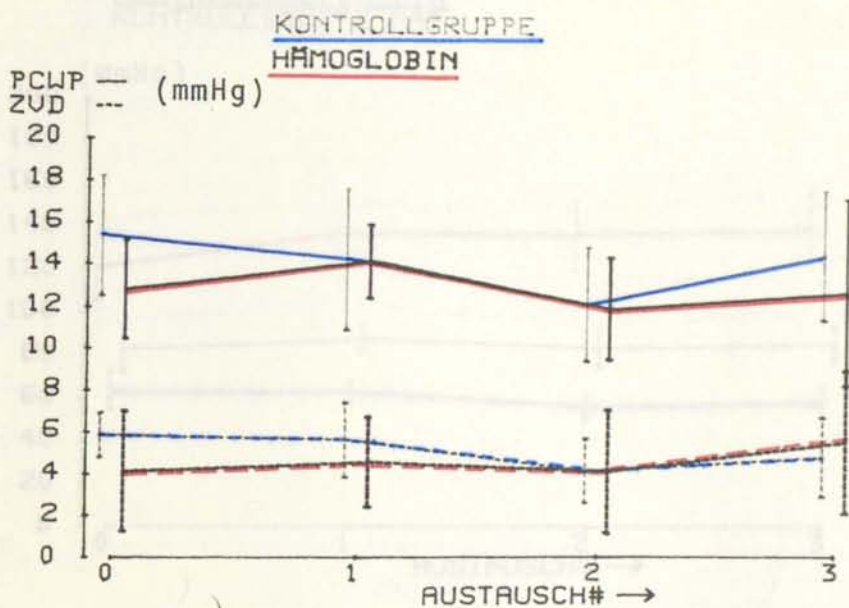


Abb. 6 Zentralvenöser Druck ZVD und Pumonalkapillardruck PCWP

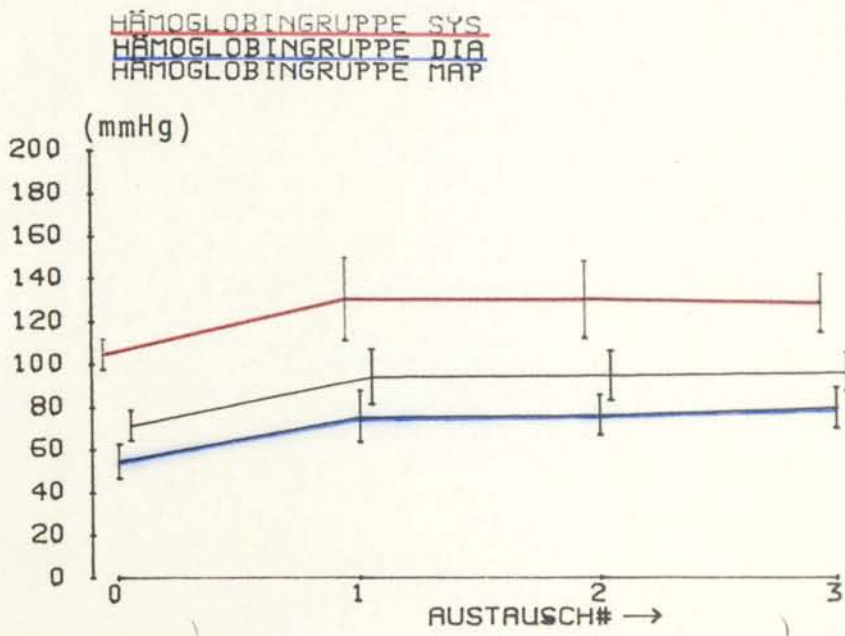


Abb. 7 Arterieller Blutdruck der nhpa-Gruppe

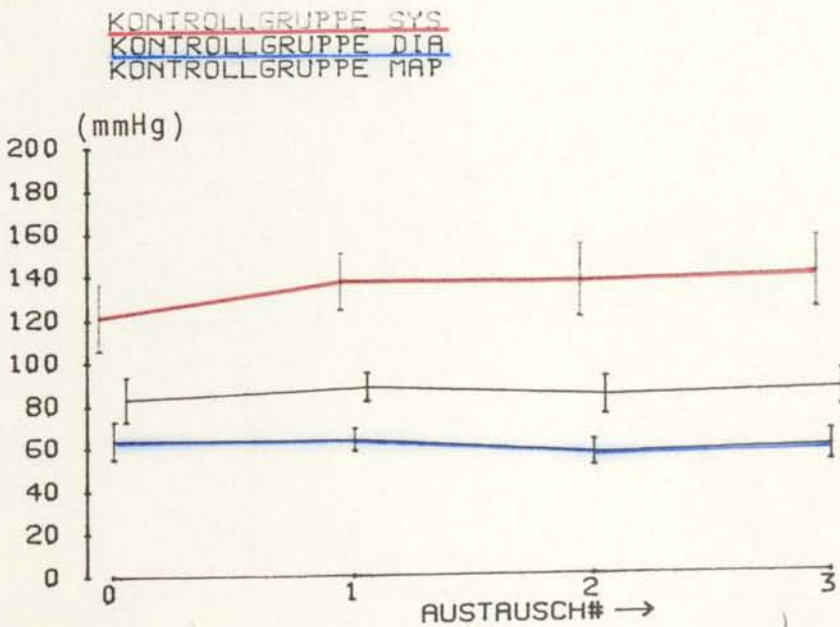


Abb. 8 Arterieller Blutdruck der HA 5-Gruppe

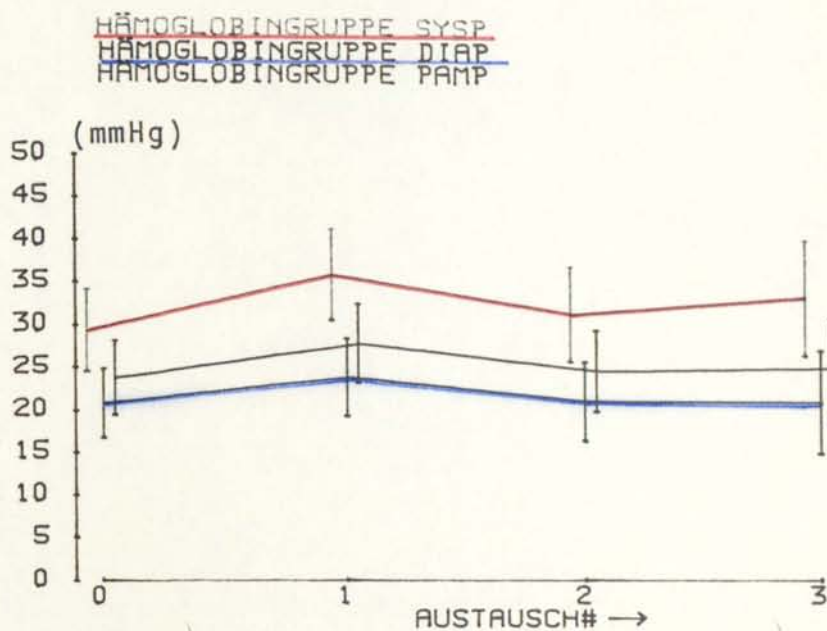


Abb. 9 Pulmonalarterieller Blutdruck der nhpa-Gruppe

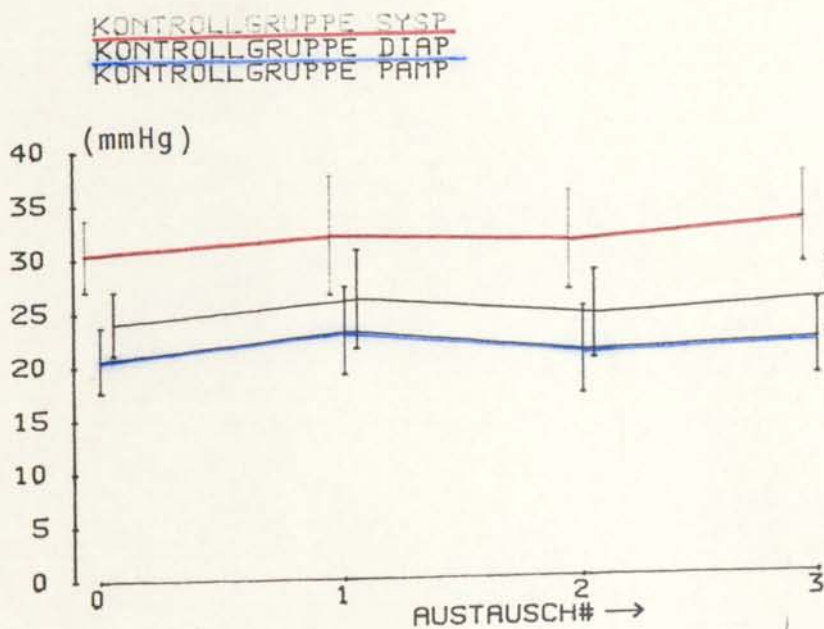


Abb. 10 Pulmonalarterieller Blutdruck der HA 5-Gruppe

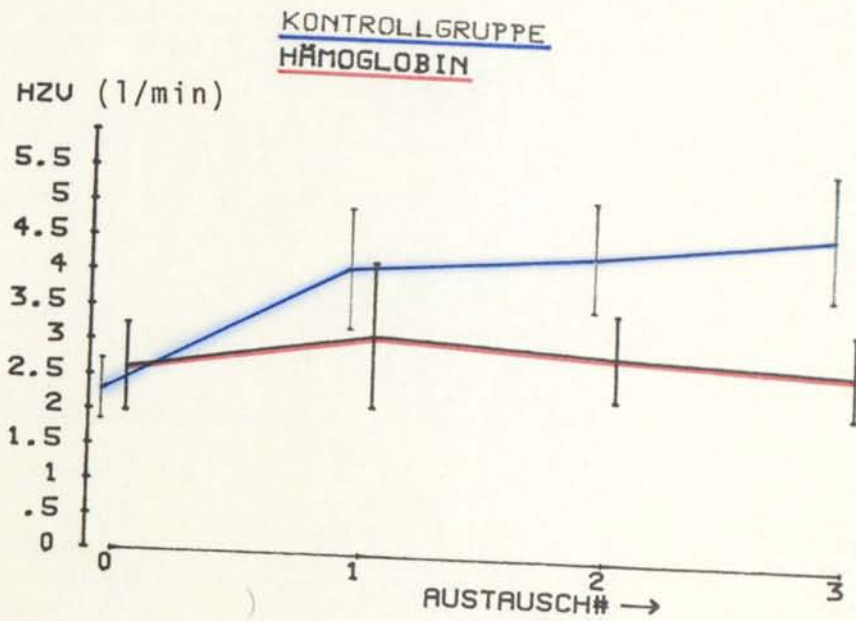


Abb. 11 Herzzeitvolumen HZV

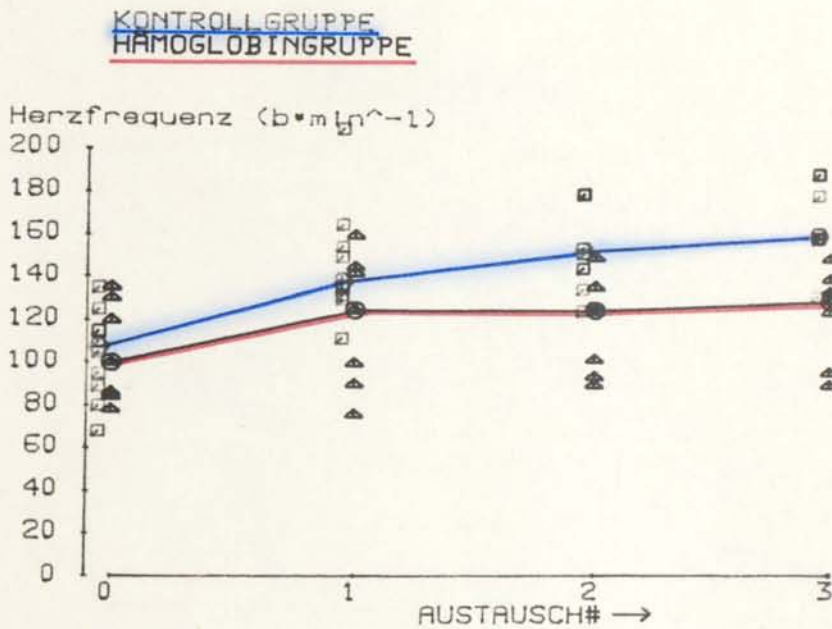


Abb. 12 Herzfrequenz

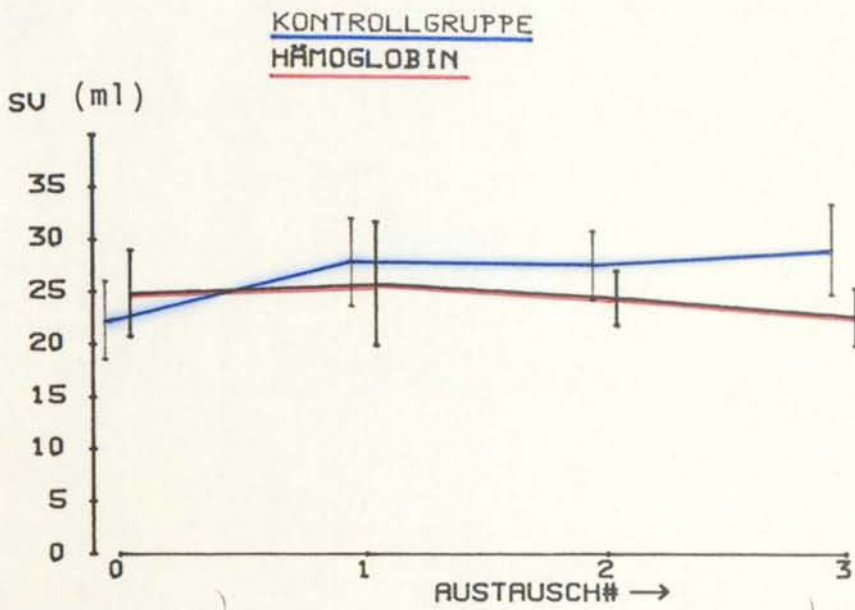


Abb. 13 Schlagvolumen SV

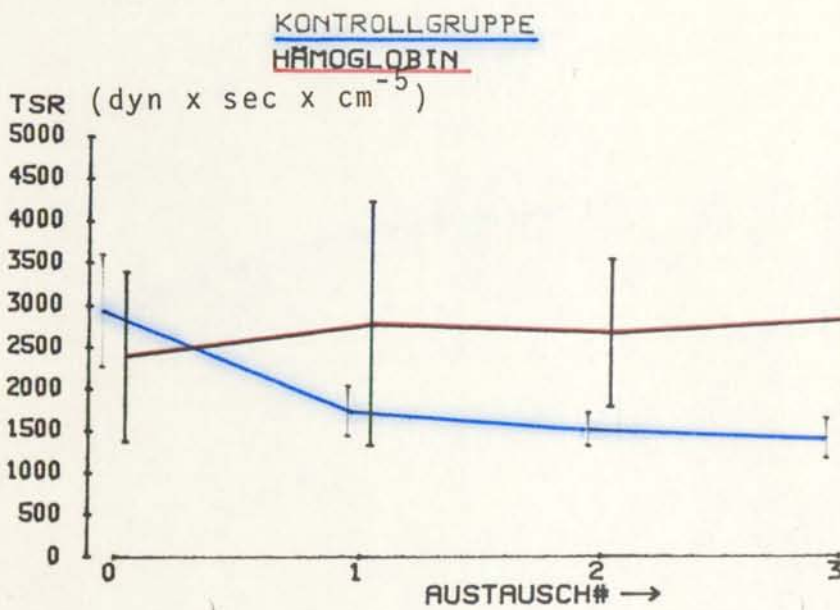


Abb. 14 Peripherer Gefäßwiderstand TSR

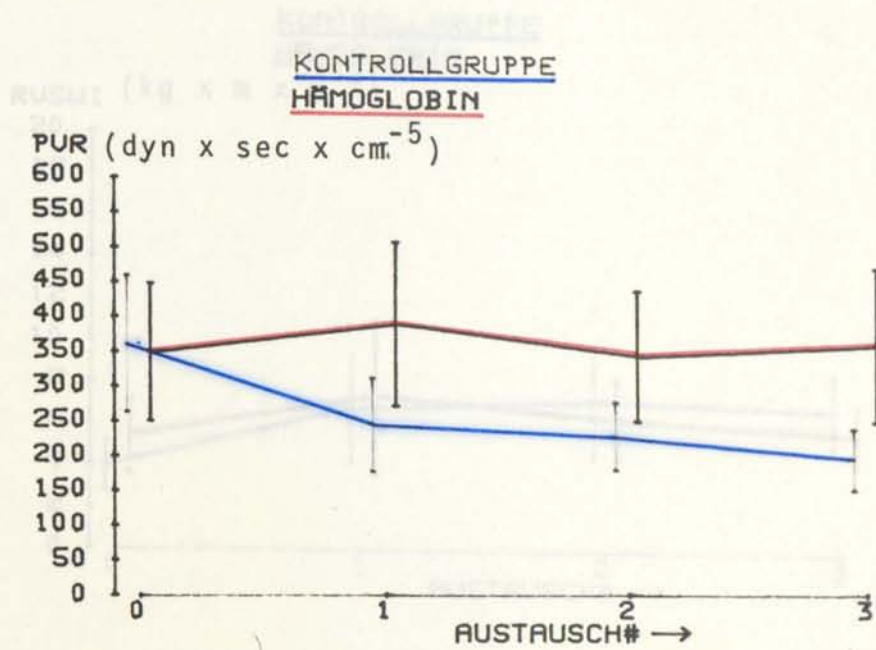


Abb. 17 Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex RVSWI

Abb. 15 Pulmonaler Gefäßwiderstand PVR

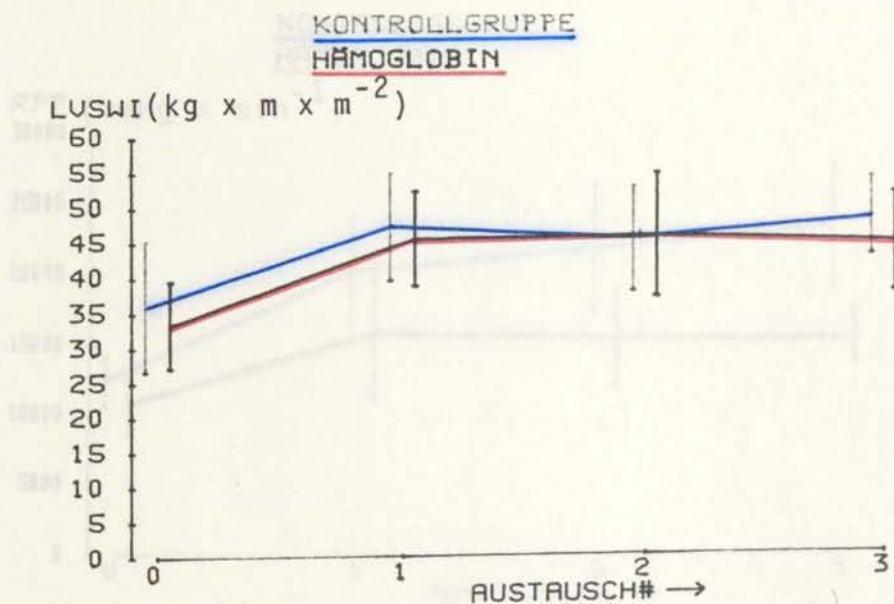


Abb. 16 Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex LVSWI

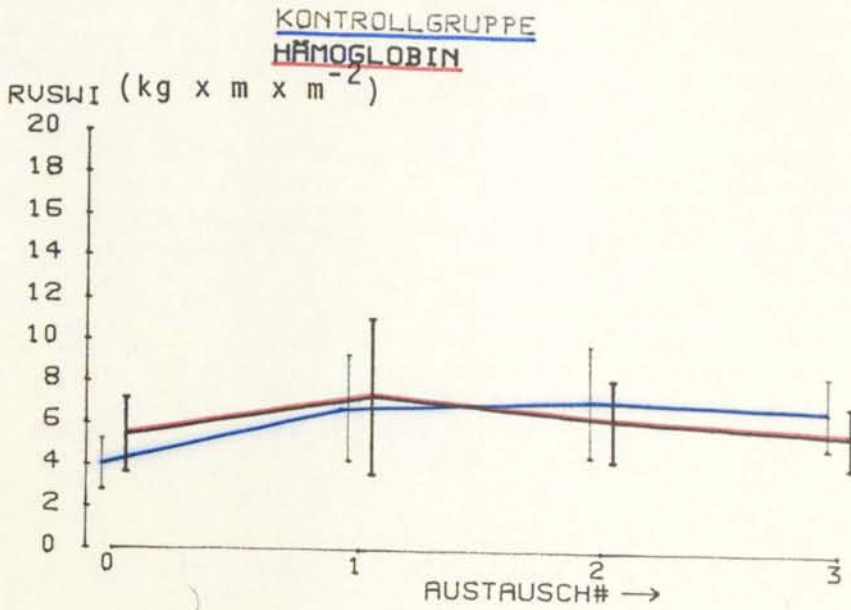


Abb. 17 Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex RVSWI

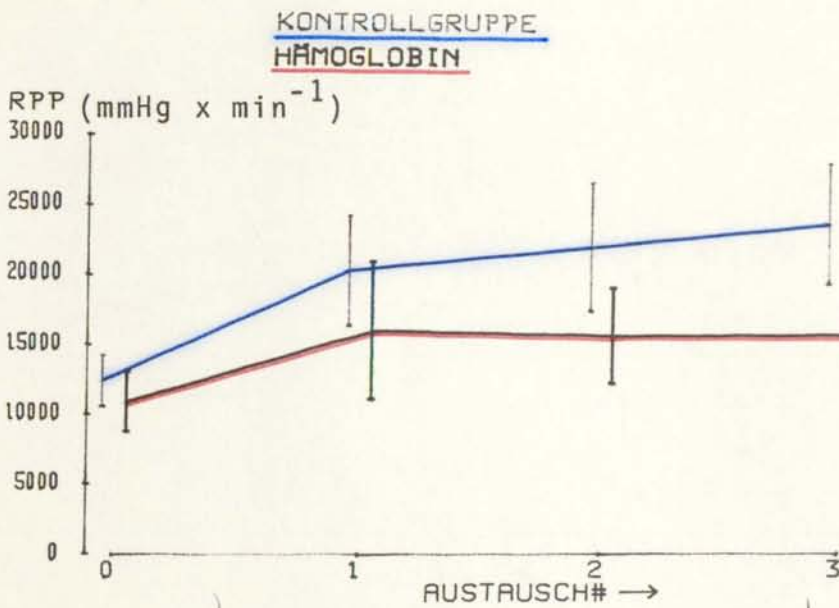


Abb. 18 Rate-pressure-product RPP

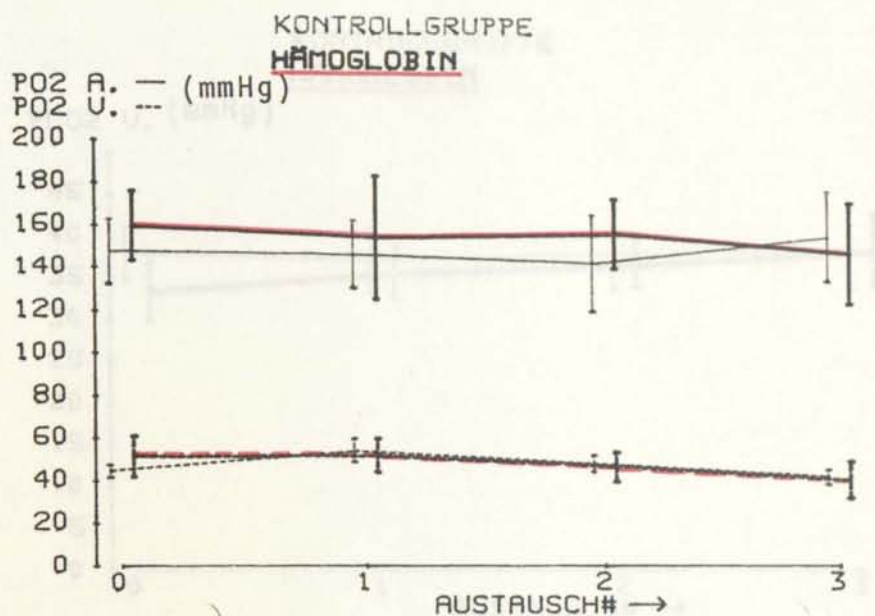


Abb. 19 O₂-Partialdruck (art., ven.)

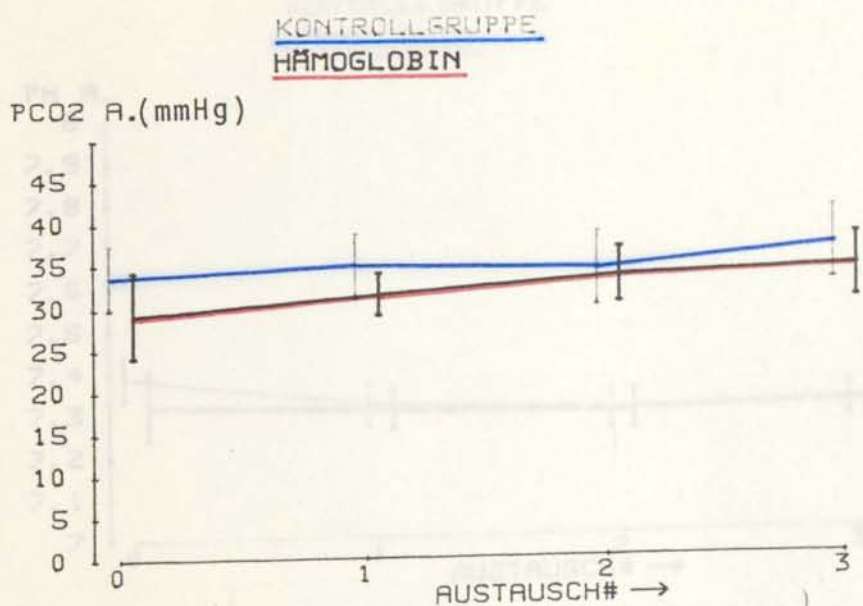


Abb. 20 CO₂-Partialdruck (art.)

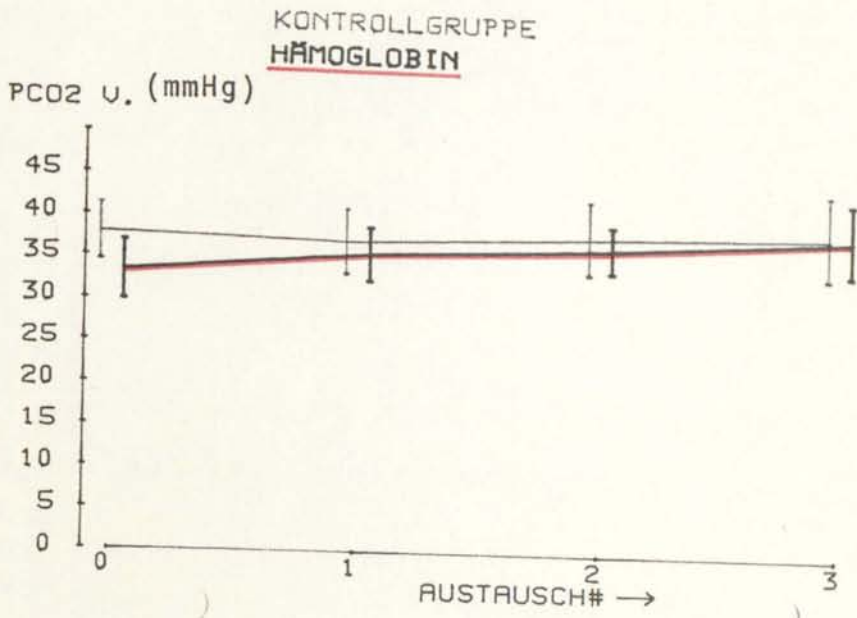


Abb. 21 CO₂-Partialdruck (ven.)

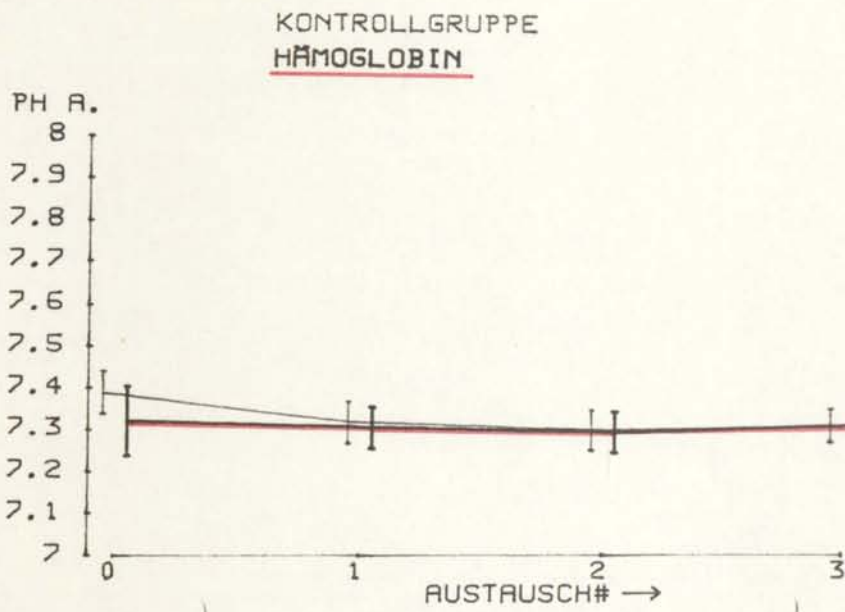


Abb. 22 pH-Wert (art.)

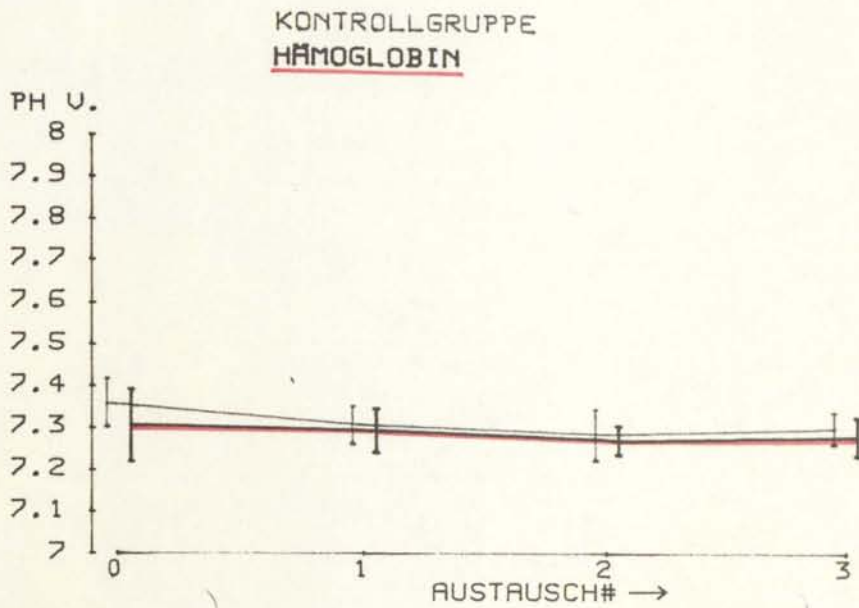


Abb. 23 pH-Wert (ven.)

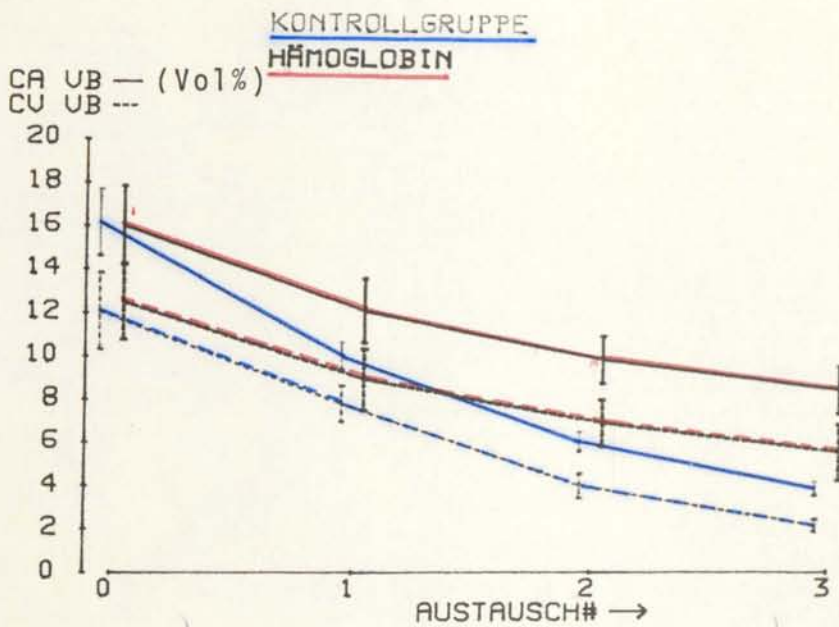


Abb. 24 O₂-Gehalt im Vollblut C O₂ VB (art., ven.)

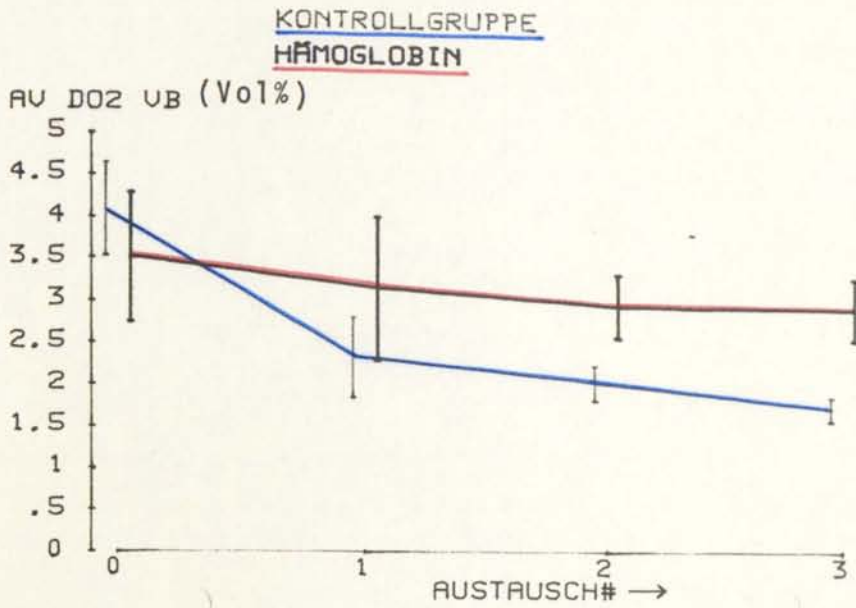


Abb. 25 Arteriovenöse O₂-Gehaltsdifferenz avDO₂

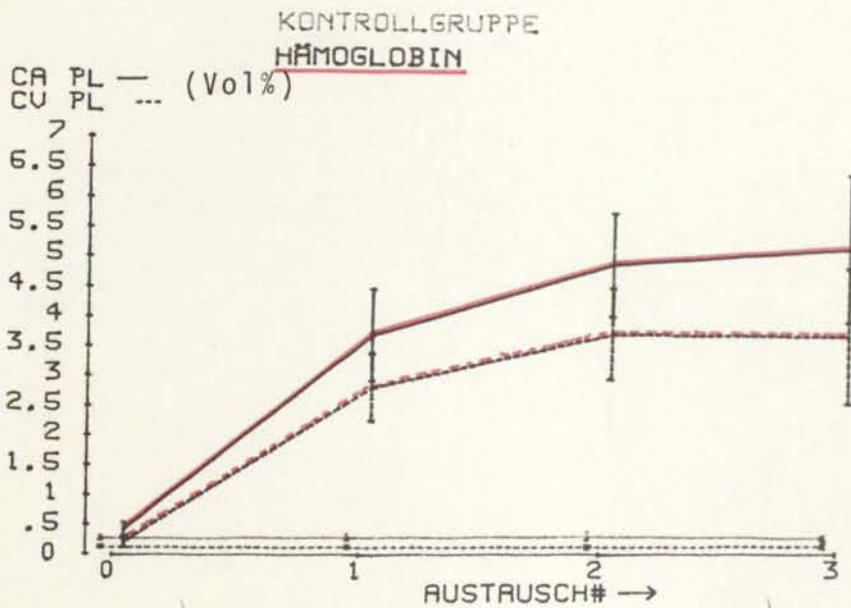


Abb. 26 O₂-Gehalt im Plasma C O₂ P1 (art., ven.)

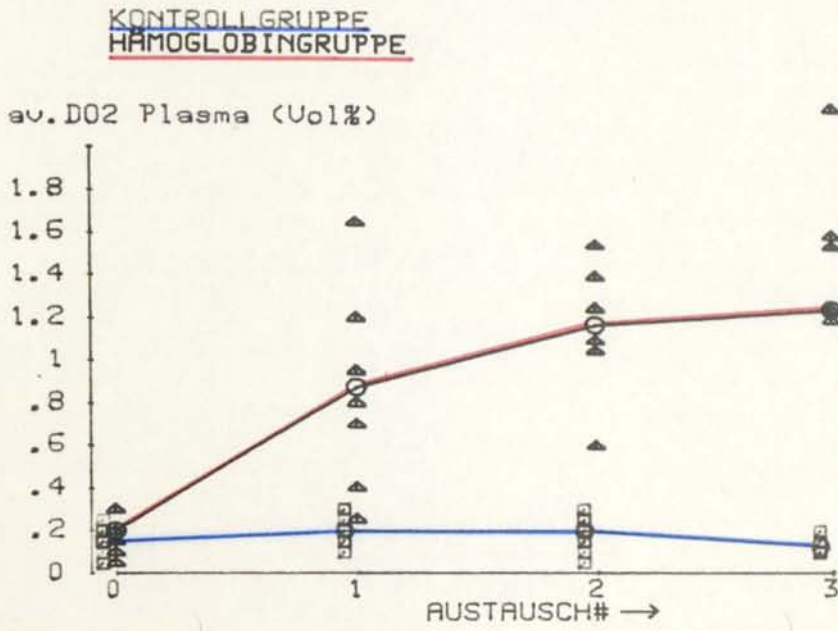


Abb. 27 avD0₂ im Plasma

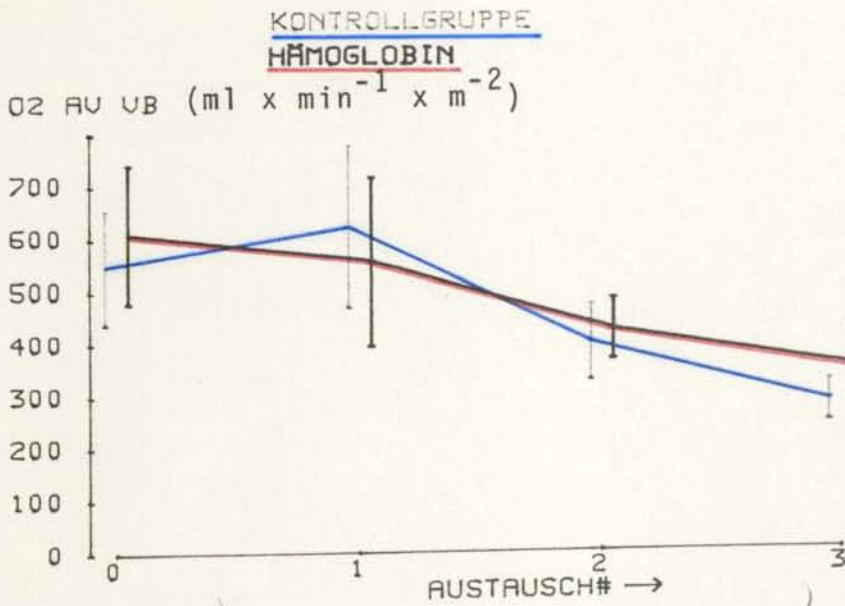


Abb.28 O₂-availability O₂-av. im Vollblut

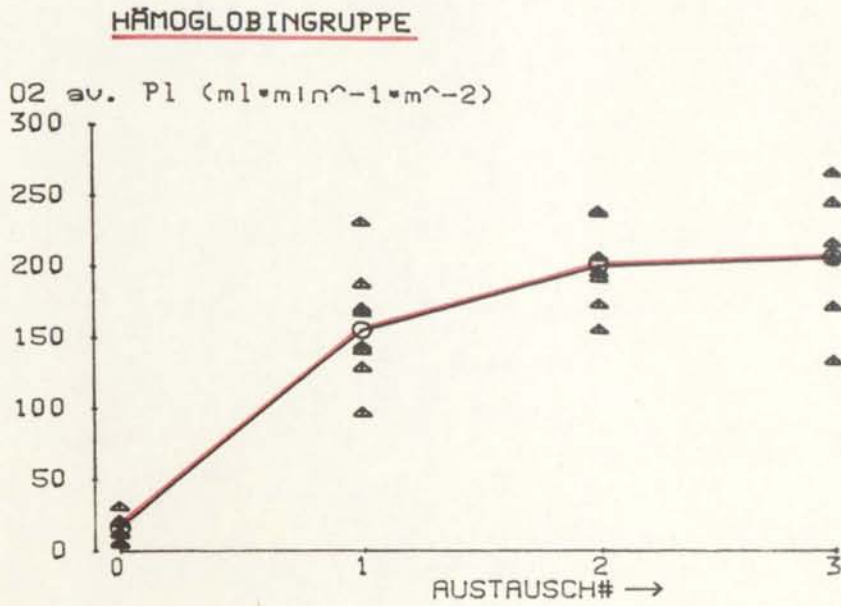


Abb. 29 O₂-availability im Plasma O₂-av. Pl

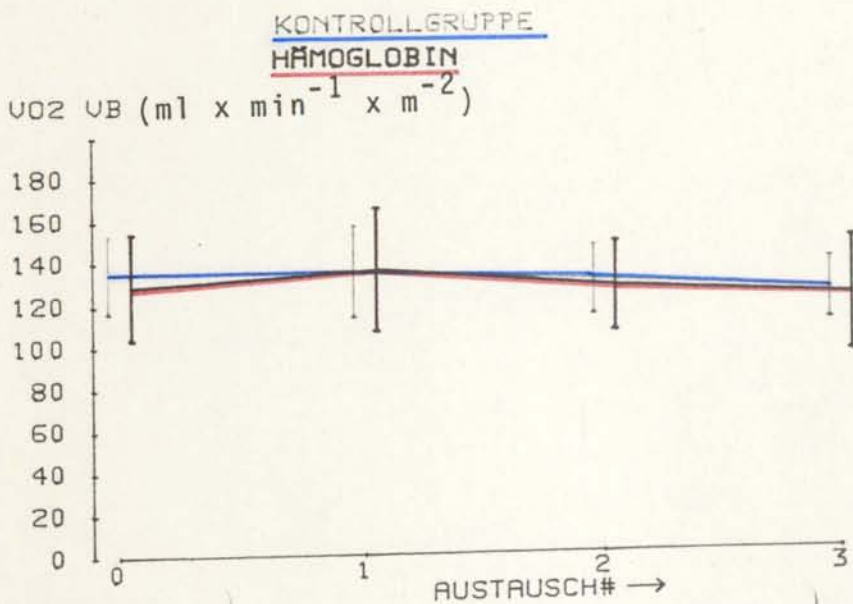


Abb. 30 O₂-Verbrauch $\dot{V}O_2$ im Vollblut

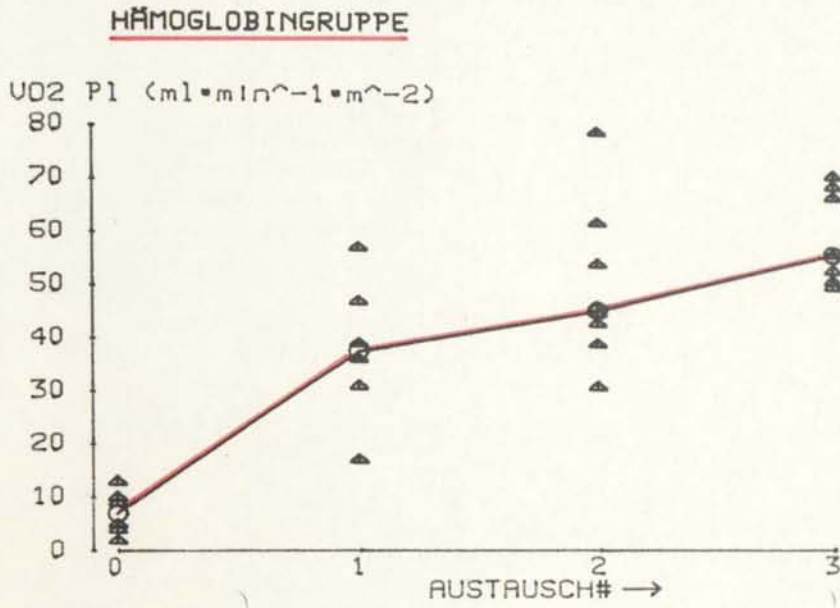


Abb. 31 Plasmatische Beteiligung am $\dot{V}O_2$ $\dot{V}O_2$ P1

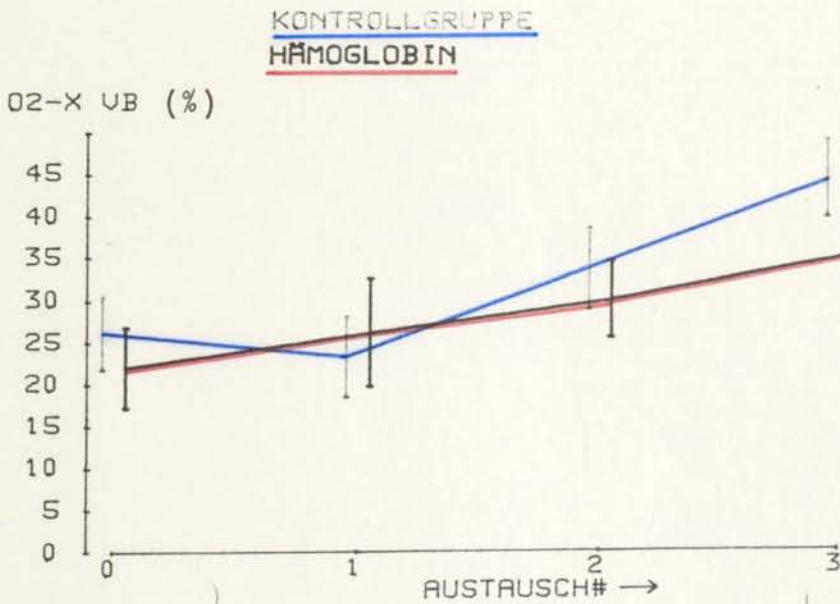


Abb. 32 Gesamt-O₂-Extraktionsrate O₂-X VB

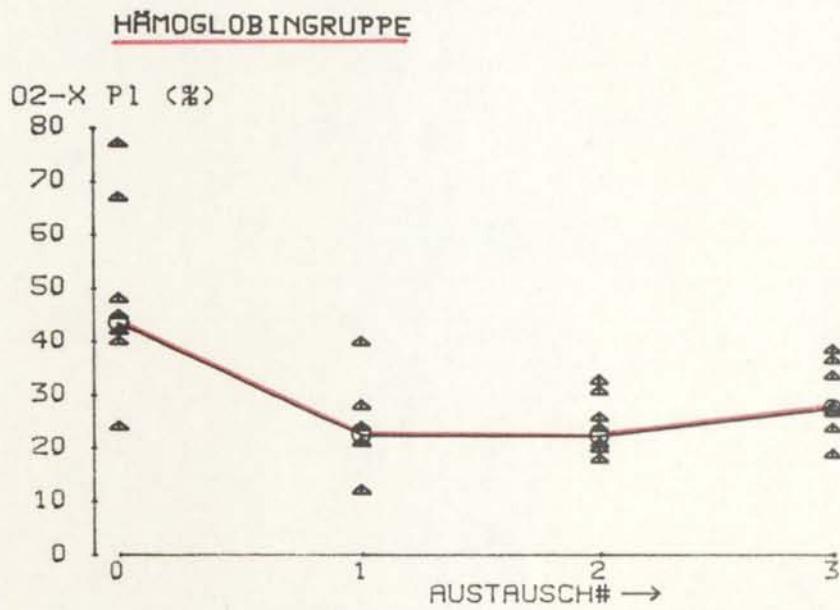


Abb. 33 Plasmatische O₂-Extraktion O₂-X P1

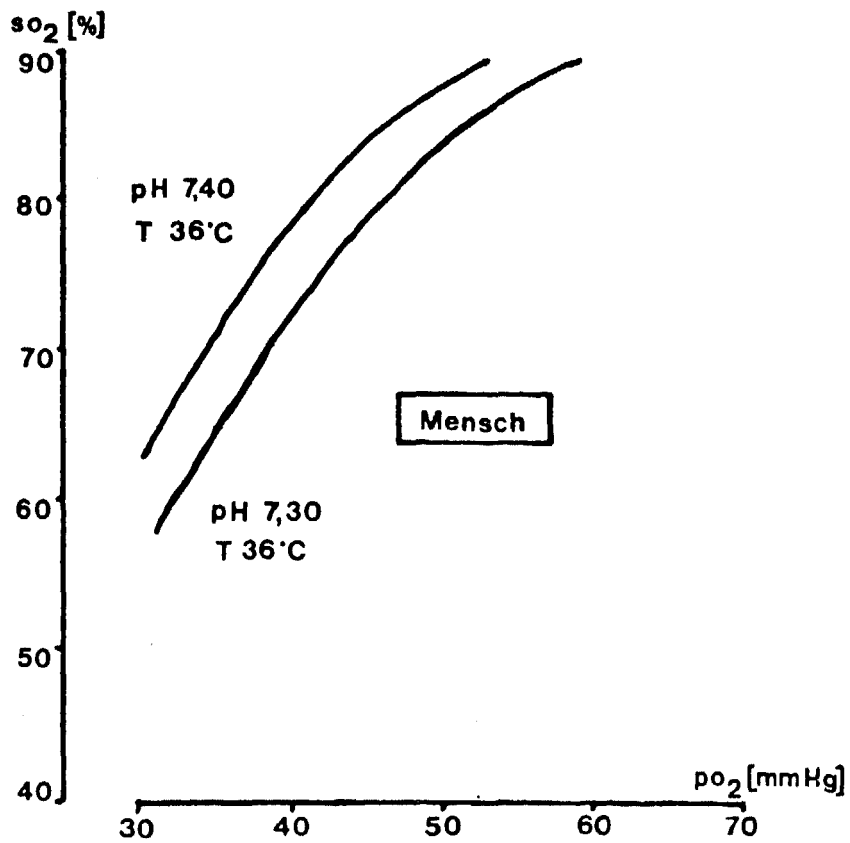


Abb. 34 O_2 -Dissoziationskurve des Menschen bei pH 7,40 und bei pH 7,30

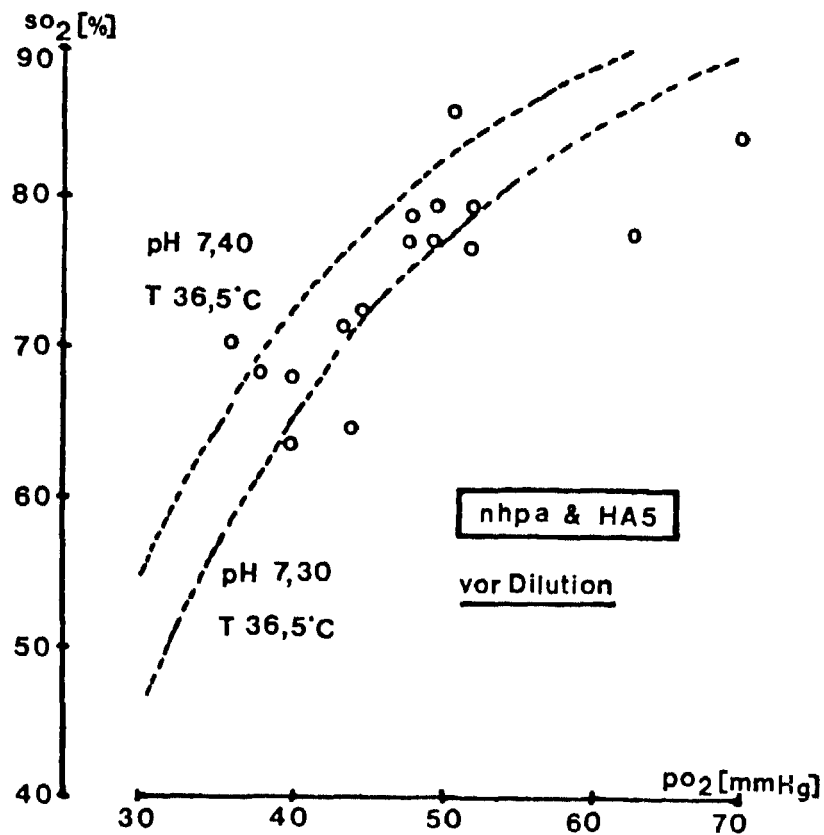


Abb. 35 O_2 -Dissoziationskurve des Hundes bei pH 7,40 und bei pH 7,30 und $S_{\bar{V}}O_2/p_{\bar{V}}O_2$ - Wertepaare vor der Hämodilution

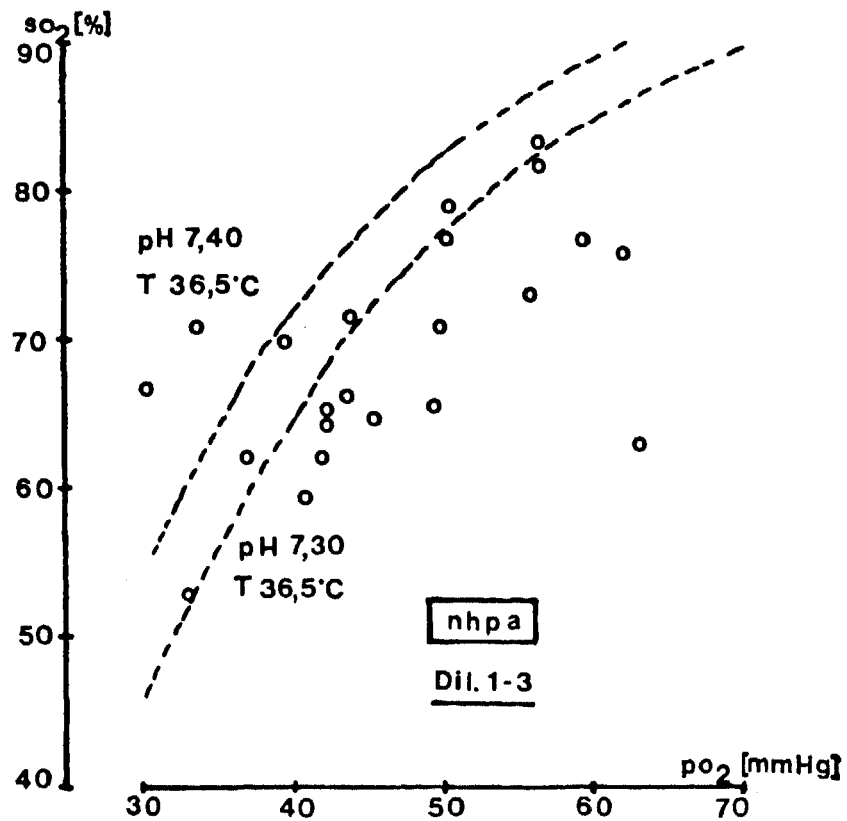


Abb. 36 $S_{\bar{V}O_2}/p_{\bar{V}O_2}$ - Wertepaare der nhpa-Gruppe unter der Dilution und ihre Lage zu zwei O₂-Dissoziationskurven des Hundes

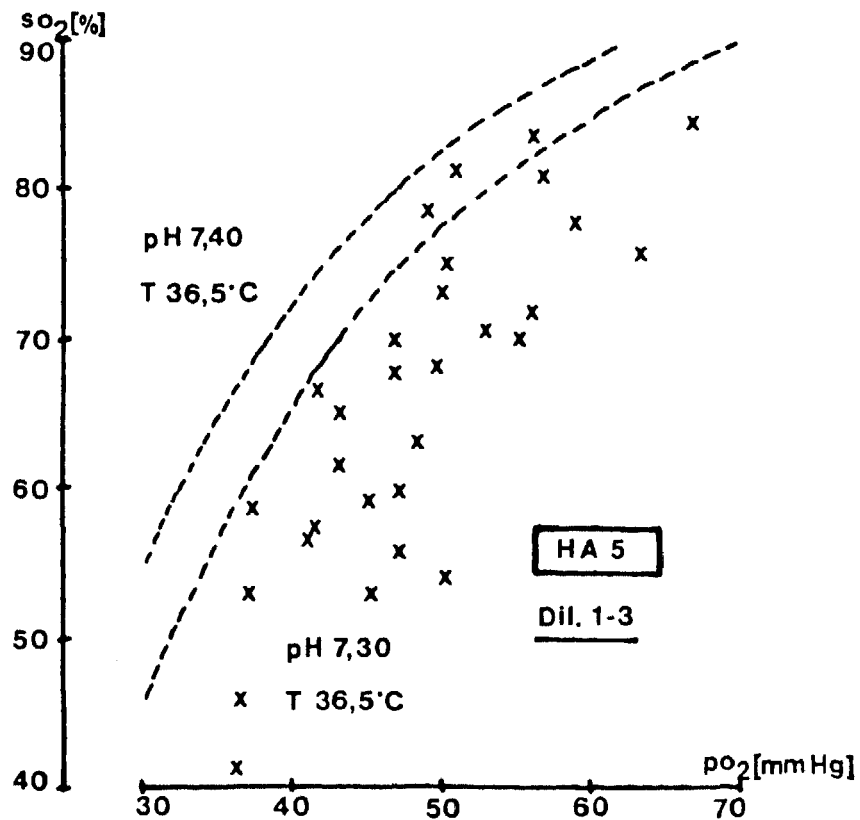


Abb. 37 $S_{\bar{V}O_2}/p_{\bar{V}O_2}$ - Wertepaare der HA 5-Gruppe unter der Dilution und ihre Lage zu zwei O₂-Dissoziationskurven des Hundes

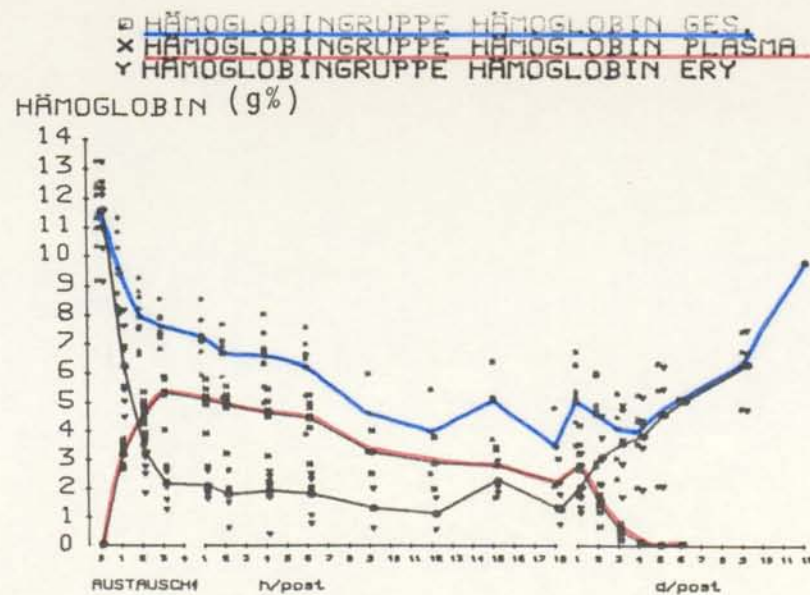


Abb. 38 Langzeitverlauf des Hämoglobins (Gesamt, erythrozytär, Plasma) in der nhpa-Gruppe

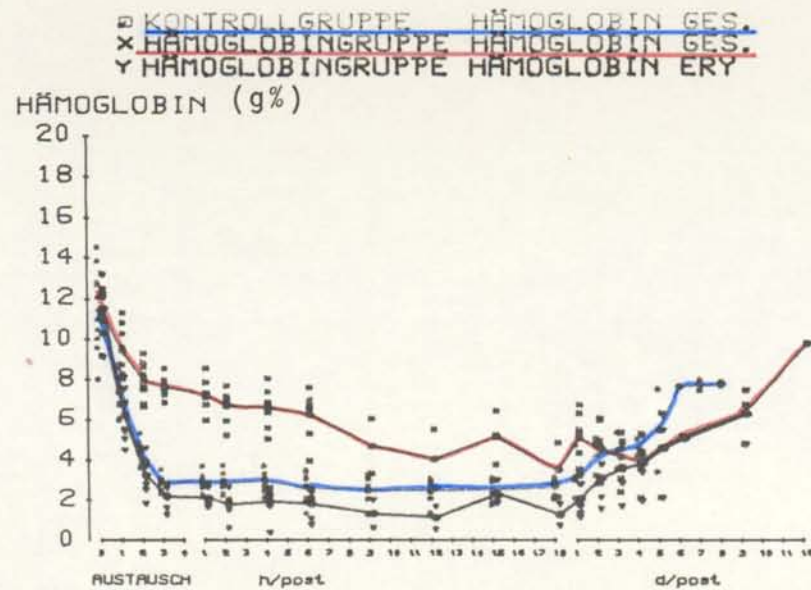
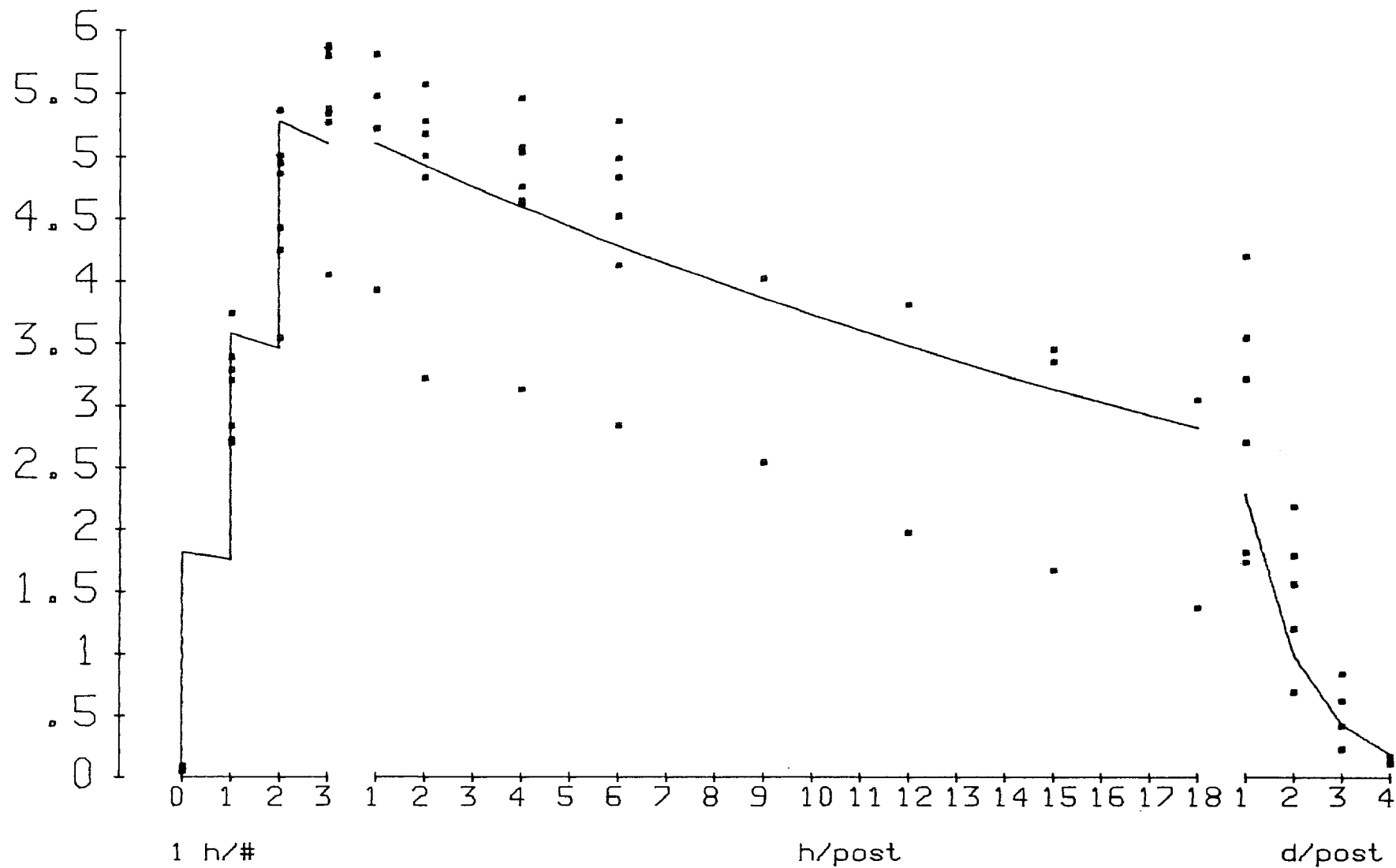


Abb. 39 Langzeitverlauf von Hb Ges und Hb Ery der nhpa-Gruppe und von Hb Ges der HA 5-Gruppe

Abb. 40 Serumkonzentrationsverlauf an Beagles

HÄMOGLOBIN g/100ml



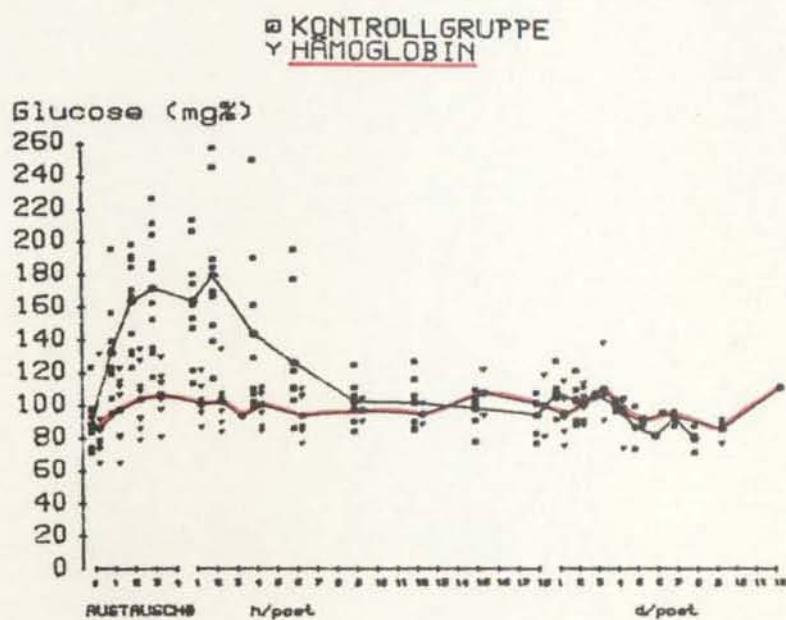


Abb. 41 Glukosekonzentration im Blut

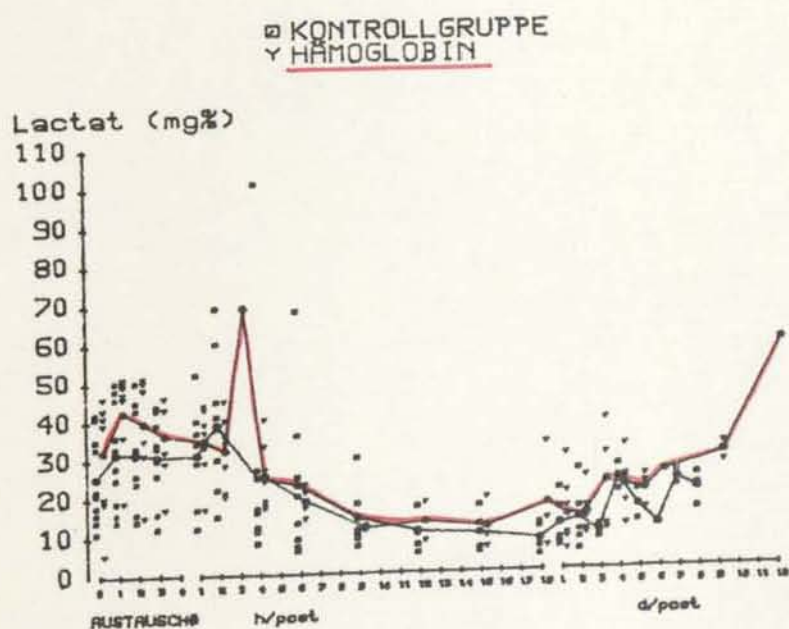


Abb. 42 Laktatkonzentration im Blut

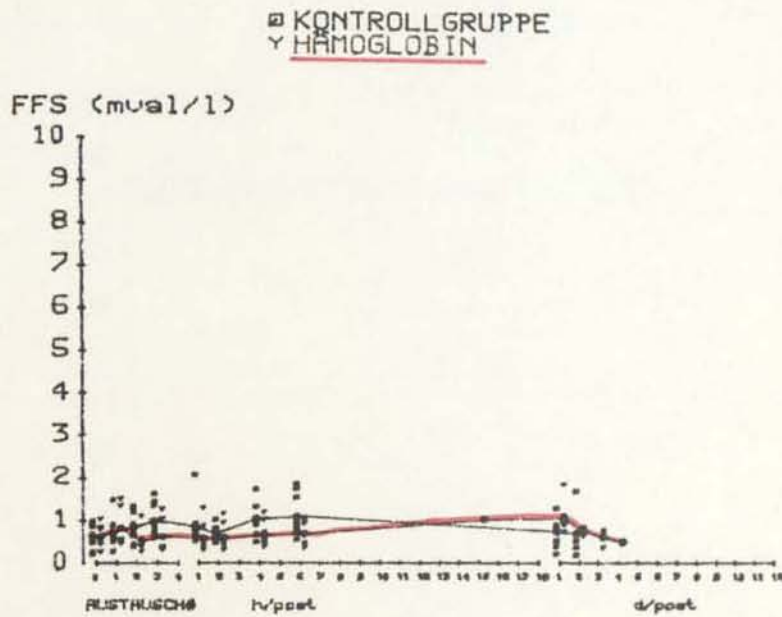


Abb. 43 Blutkonzentration der Freien Fettsäuren FFS

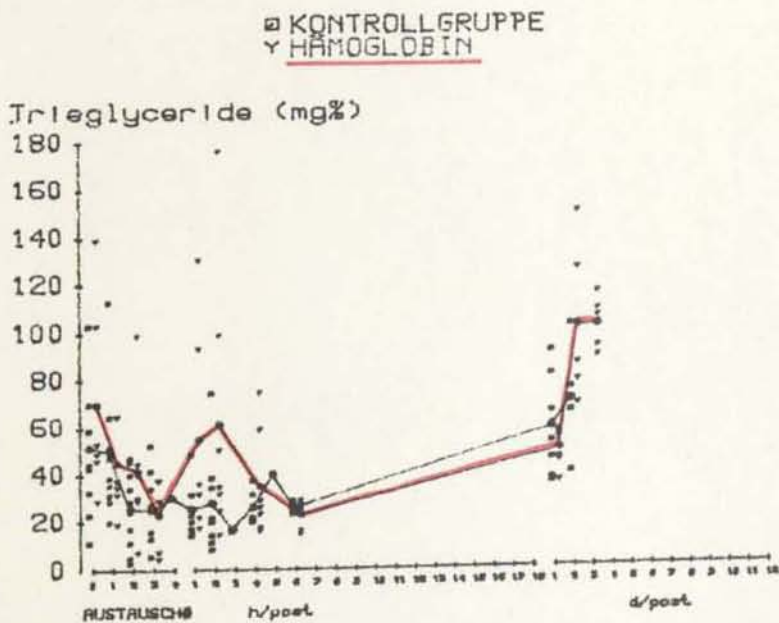


Abb. 44 Blutkonzentration der Triglyceride TG

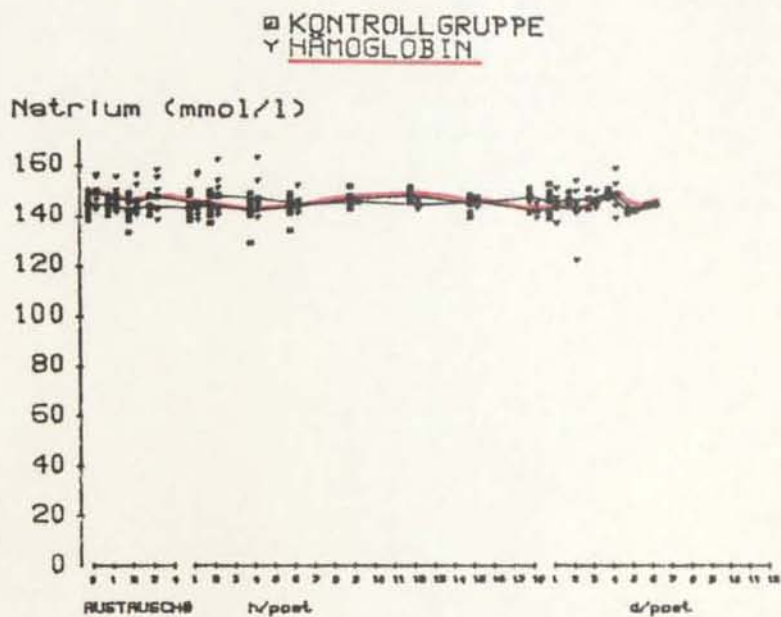


Abb. 45 Serum-Natrium- Konzentration

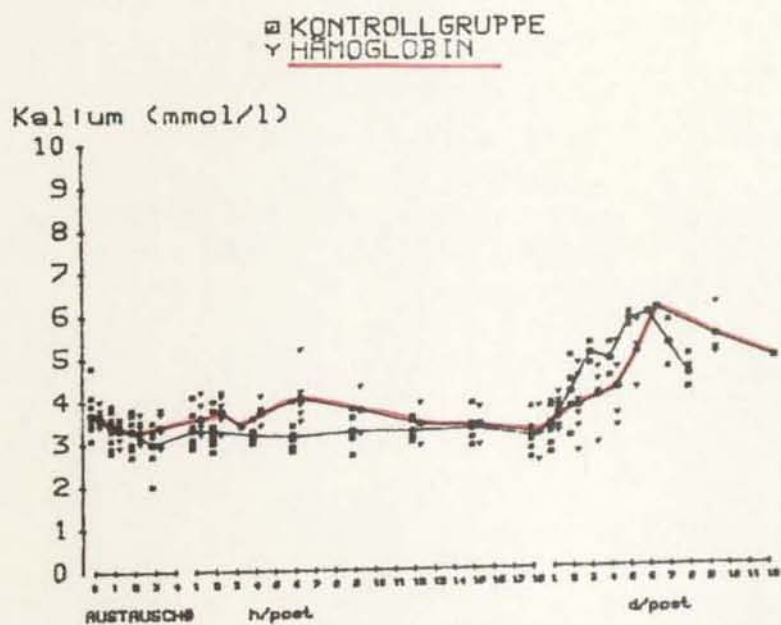


Abb. 46 Serum-Kalium-Konzentration

Abb. 47 Serum-Kreatinin-
konzentration

□ KONTROLLGRUPPE
Y HÄMOGLOBIN

Kreatinin (mg%)

10

9

8

7

6

5

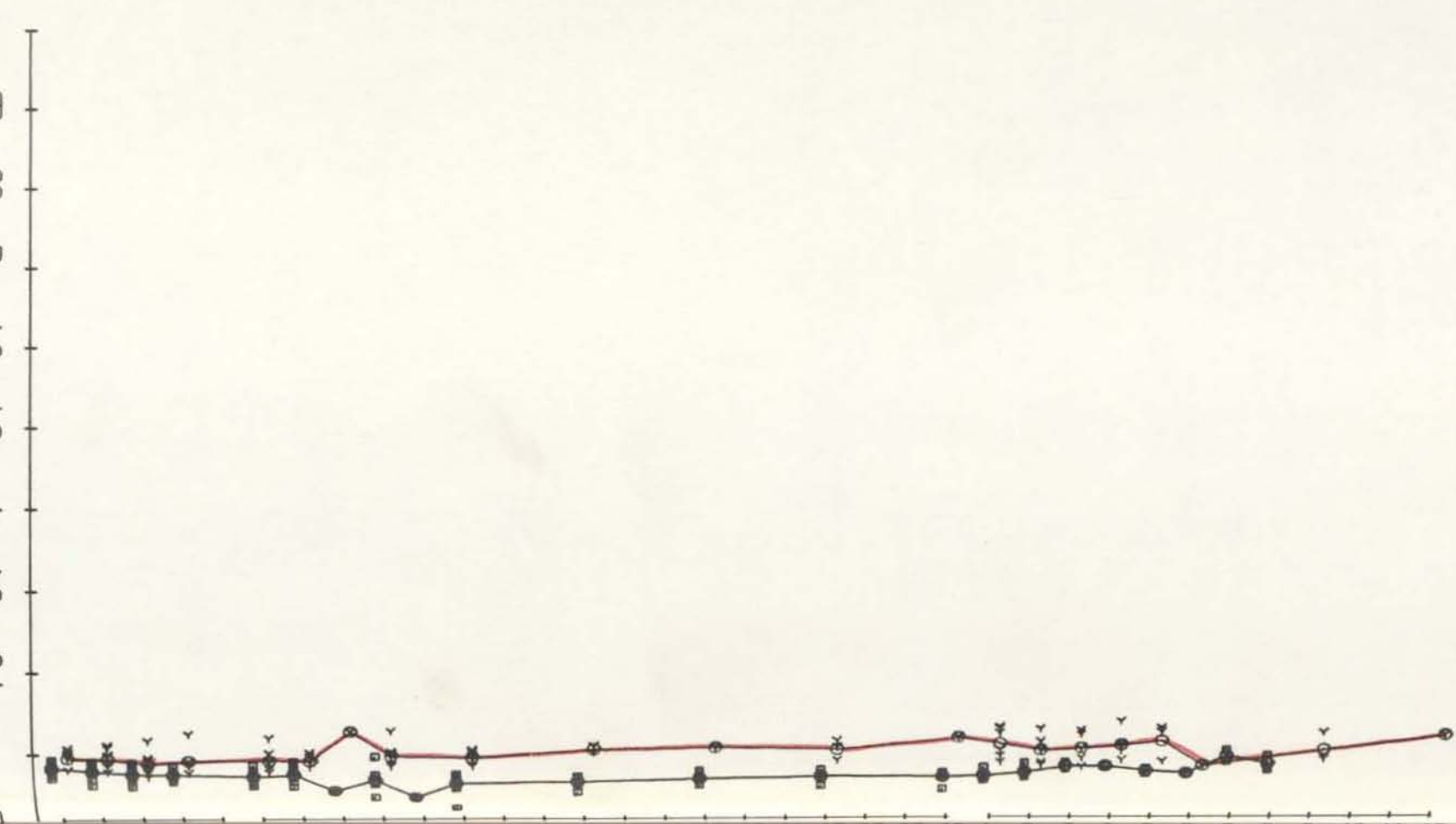
4

3

2

1

0



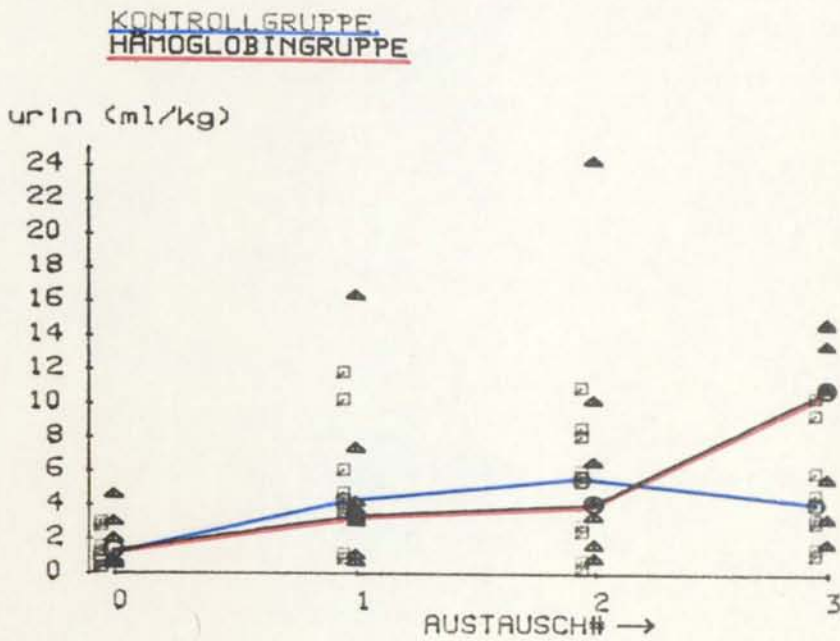


Abb. 48 Stündliche Urinausscheidung

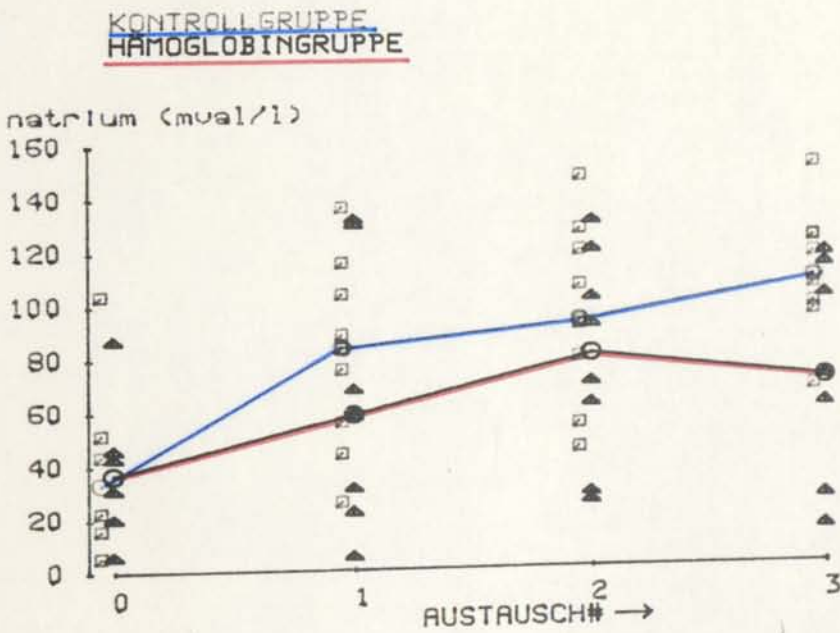


Abb. 49 Urin-Natrium-Konzentration

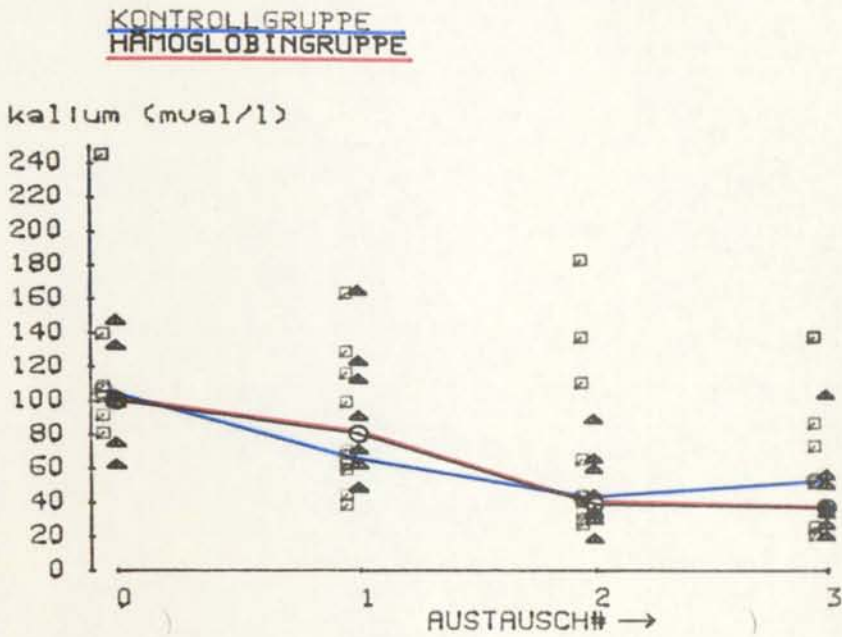


Abb. 50 Urin-Kalium-Konzentration

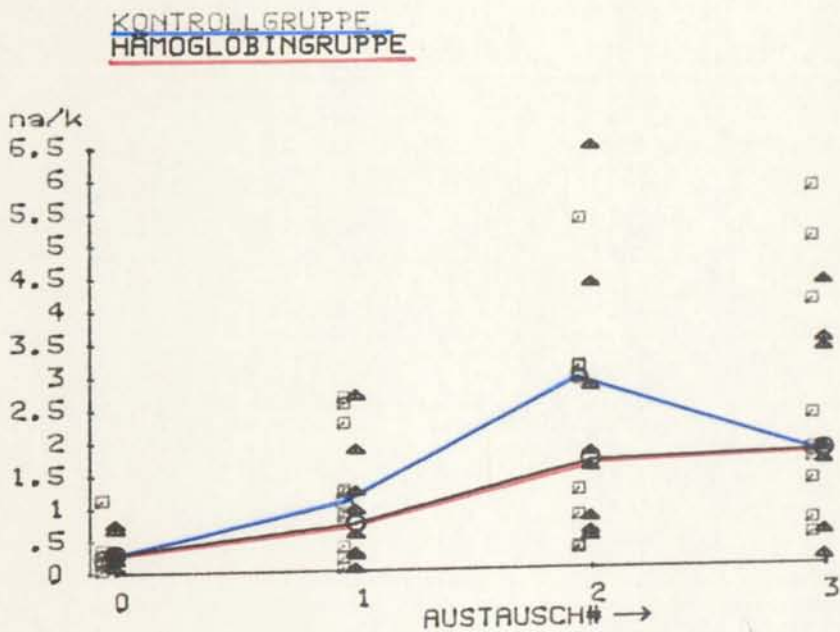


Abb. 51 Natrium/Kalium-Quotient im Urin

7.2. Tabellen

Tabelle 4

Temperatur (°C)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	35,8	34,4	34,5	36,3	2	40,4	39,6	39,0	38,8
VII	39,0	38,7	38,3	38,8	3	35,4	35,7	36,3	36,5
VIII	38,0	37,6	37,2		4	37,0	36,6	36,9	37,1
IX	37,5	37,9	38,8	39,0	5	36,2	36,2	36,4	36,6
X	36,4	36,9	36,9	36,7	6	34,1	34,2	34,4	34,6
XI	36,3	36,2	36,2	36,5	7	35,5	35,1	35,4	36,0
XII	35,5	35,6	36,1	36,8	9	35,5	34,3	34,7	34,9
XIII	34,7	33,6	34,0	34,6	10	35,7	35,7	35,5	35,6
					11	35,9	36,2	36,8	38,1
					12	35,2	34,9	35,7	36,3
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	36,65	36,36	36,50	36,96	Mean	36,09	35,85	36,11	36,45
SD	1,42	1,76	1,68	1,52	SD	1,68	1,55	1,31	1,31
NV A%	10	10	10	10	NV A%	2,5	10	10	10

Tabelle 5

Hämatokrit (%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	32	25	15	8	2	30	19	12	8
VII	36	25	12	9	3	30	21	15	9
VIII	36	16	6		4	31	22	13	9
IX	24	22	14	8	5	32	21	14	10
X	36	19	12	8	6	38	20	12	8
XI	40	23	12	7	7	37	24	14	8
XII	28	16	11	9	9	38	23	14	8
XIII	34	16	10	6	10	30	18	11	7
					11	36	20	10	8
					12	38	21	14	7
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	34,5	20,3	11,5	7,9	Mean	34,0	20,9	12,9	8,2
SD	3,51	3,99	2,73	1,07	SD	3,68	1,79	1,60	0,92
NV A%	2,5	-99	10	10	NV A%	-99	10	10	10

Tabelle 6

Gesamt-Hämoglobin-Gehalt (g%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	11,0	10,85	8,85	7,93	2	10,1	6,12	4,44	2,88
VII	12,5	10,3	9,3	8,58	3	11,1	8,85	5,39	3,09
VIII	12,1	8,08	6,79		4	9,7	7,7	4,53	3,17
IX	12,4	9,63	8,26	7,42	5	10,6	6,84	4,34	3,62
X	11,3	8,76	7,54	7,42	6	12,9	7,5	4,37	2,55
XI	13,3	11,35	8,64	7,99	7	12,1	7,52	4,43	2,91
XII	9,2	8,16	6,66	6,87	9	13,9	8,13	4,92	3,0
XIII	10,4	8,34	7,65	7,26	10	8,1	6,05	3,77	2,39
					11	12,77	6,93	3,68	3,06
					12	14,6	8,63	4,68	2,9
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	11,51	9,43	7,96	7,64	Mean	11,59	7,43	4,46	2,96
SD	1,32	1,29	0,96	0,57	SD	2,04	0,96	0,50	0,34
NV A%	10	5	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 7

Plasma-Hämoglobin-Gehalt (g%)

nhpa	Austausch			
	O	I	II	III
VI	0,05	2,7	4,25	5,85
VII		3,39	5,36	5,87
VIII	0,03	3,57	4,94	
IX	0,06	2,84	4,43	5,79
X	0,05	3,21	5,0	5,18
XI	0,06	3,74	4,94	5,37
XII	0,05	2,73	3,54	4,05
XIII	0,09	3,29	4,86	5,34
n	7	8	8	7
Mean	0,06	3,18	4,67	5,35
SD	0,02	0,39	0,57	0,64
NV A%	2,5	10	10	10

Tabelle 8

Kolloidosmotischer Druck (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	13,8	16,5	19,2	18,8	2	15,3	17,9	19,1	17,4
VII	15,5	16,8	17,8	18,3	3	16,9	18,7	18,6	18,6
VIII	14,9	16,2	16,9		4	14,4	15,2	13,8	14,4
IX	13,0	15,1	18,7	17,2	5	13,3	13,5	14,9	14,5
X	14,7	15,7	16,4	16,8	6	12,8	13,4	14,8	15,1
XI	16,8	17,5	18,1	19,4	7	14,8	15,6	14,9	15,3
XII	12,3	14,0	14,1	14,5	9	16,0	15,5	17,0	16,5
XIII	13,5	15,7	17,4	18,8	10	14,9	14,6	14,5	14,9
					11	14,4	16,3	16,9	17,9
					12	14,4	15,1	16,5	16,4
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	14,31	15,94	17,33	17,69	Mean	14,72	15,58	16,10	16,10
SD	1,45	1,08	1,59	1,68	SD	1,19	1,70	1,80	1,49
NV A%	2,5	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 9

Zentralvenöser Druck (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI		2	-1	0,5	2	6	2	1	-1
VII	1,5	6	6	6	3	5	3	1	4
VIII		2			4	5	6	2	4
IX	6	8	7,5	8	5	5	6	5	5
X	5	7	7	9,5	6	5	5	5	5
XI	3	1	3	3	7	5	4	4	5
XII	8	6	5	6	9	7	7	5	5
XIII	1	4	1		10	4	4	4	4
					11	9	9	7	8
					12	7	10	7	9
n	6	8	7	6	n	10	10	10	10
Mean	4,1	4,5	4,1	5,5	Mean	5,8	5,6	4,1	4,8
SD	2,73	2,62	3,19	3,29	SD	1,48	2,55	2,18	2,66
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	5	2,5

Tabelle 10

Pulmonalkapillardruck PCWP (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	12	12	8	9	2	11	9	7	11
VII	12	18	14	16	3	12	9	8	8
VIII	16	16	17		4	21	19	18	20
IX	9	12	14	22	5	12	15	15	17
X	13	13	10	12	6	22	18	17	17
XI	9	13	10	8	7	13	8	8	8
XII	16	14	12	12	9	17	13	13	18
XIII	15	15	10	10	10	12	12	12	12
					11	18	21	13	17
					12	15	18	10	17
n	8	8	8	7					
Mean	12,75	14,13	11,88	12,71	n	10	10	10	10
SD	2,82	2,1	2,95	4,86	Mean	15,3	14,2	12,1	14,5
NV A%	2,5	10	10	10	SD	4,0	4,69	3,84	4,35
					NV A%	5	10	10	5

Tabelle 11

Systolischer arterieller Blutdruck (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	110	125	130	125	2	83	106	105	125
VII	112	128	113	125	3	102	123	108	92
VIII	105	95	113		4	105	162	175	175
IX	110	127	123	130	5	112	150	138	150
X	88	120	120	120	6	115	110	127	132
XI	93	125	120	125	7	150	145	162	160
XII	112	175	163	122	9	150	145	160	145
XIII	105	150	166	163	10	125	135	125	130
					11	135	150	153	166
					12	135	150	125	138
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	104,4	130,6	131,3	130,0	Mean	121,2	137,6	137,8	141,3
SD	9,09	23,33	21,83	14,88	SD	21,78	18,70	23,81	23,82
NV A%	10	2,5	1	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 12

Diastolischer arterieller Blutdruck (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	60	75	80	75	2	48	52	50	52
VII	63	92	75	96	3	60	70	52	45
VIII	65	58	78		4	48	70	70	62
IX	55	59	62	75	5	50	57	53	63
X	35	70	70	70	6	75	60	62	58
XI	50	72	68	72	7	82	70	64	62
XII	50	80	87	86	9	75	65	70	72
XIII	60	100	98	93	10	60	63	50	80
					11	64	55	50	53
					12	75	75	50	50
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	54,75	75,75	77,25	81	Mean	63,7	63,7	57,1	59,7
SD	9,74	14,7	11,4	10,55	SD	12,59	7,6	8,49	10,55
NV A%	10	10	10	5	NV A%	5	10	-99	10

Tabelle 13

Arterieller Mitteldruck MAP (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	77	92	97	92	2	60	70	68	76
VII	79	104	88	106	3	74	88	71	61
VIII	78	70	90		4	67	100	105	100
IX	73	82	82	93	5	71	88	81	92
X	53	87	87	87	6	88	77	84	83
XI	64	90	85	90	7	105	95	97	95
XII	71	112	113	98	9	100	92	100	96
XIII	75	117	121	116	10	82	87	75	97
					11	88	87	84	91
					12	95	100	75	79
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	71,25	94,25	95,38	97,43	Mean	83	88,4	84	87
SD	8,8	15,77	14,19	10,26	SD	14,82	9,42	12,75	12,17
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 14

Systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	22	30	18	19	2	26	29	22	26
VII	36	36	36	42	3	29	27	30	28
VIII	30	28	31		4	32	35	35	36
IX	23	48	37	40	5	25	28	27	35
X	35	36	32	32	6	35	31	32	40
XI	26	37	28	34	7	27	22	25	25
XII	36	41	40	35	9	31	47	40	35
XIII	26	31	29	32	10	26	25	29	30
					11	40	42	43	43
					12	32	35	32	36
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	29,25	35,88	31,38	33,43	Mean	30,3	32,1	31,5	33,4
SD	5,82	6,49	6,8	7,44	SD	4,72	7,77	6,49	5,97
NV A%	1	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 15

Diastolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	16	14	12	13	2	18	20	15	20
VII	25	24	25	26	3	16	20	24	22
VIII	24	20	22		4	27	25	26	26
IX	14	32	27	30	5	14	20	20	20
X	27	27	27	27	6	26	23	23	25
XI	16	27	18	15	7	19	16	14	13
XII	24	26	23	21	9	22	35	30	27
XIII	20	21	15	16	10	20	18	17	16
					11	25	28	28	28
					12	20	28	16	25
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	20,75	23,88	21,13	21,14	Mean	20,7	23,3	21,3	22,2
SD	4,92	5,49	5,59	6,67	SD	4,3	5,76	5,72	4,94
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 16

Pulmonalarterieller Mitteldruck PAMP (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	18	19	14	15	2	21	23	17	22
VII	29	28	29	31	3	20	22	26	24
VIII	26	23	25		4	29	28	29	29
IX	17	37	30	33	5	18	23	22	25
X	30	30	29	29	6	29	26	26	30
XI	19	30	21	21	7	22	18	18	17
XII	28	31	29	26	9	25	39	33	30
XIII	22	24	20	21	10	22	20	21	21
					11	30	33	33	33
					12	24	30	21	29
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	23,63	27,75	24,63	25,14	Mean	24,0	26,2	24,6	26,0
SD	5,26	5,60	5,78	6,44	SD	4,16	6,43	5,76	5,01
NV A%	2,5	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 17

Herzzeitvolumen HZV (l/min)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	O	I	II	III		O	I	II	III
VI	3,20	3,05	2,60	2,41	2	1,55	2,60	2,79	4,45
VII	3,45	2,84	3,07	3,07	3	2,26	4,86	5,41	7,01
VIII	2,19	1,68	2,32		4	3,53	5,93	6,45	7,04
IX	2,28	4,88	3,79	3,02	5	2,30	4,79	3,68	4,33
X	2,67	3,25	2,58	2,64	6	1,75	2,58	3,57	4,08
XI	2,58	4,50	3,36	3,34	7	2,71	3,20	4,42	4,73
XII	3,38	3,84	4,13	3,71	9	1,59	5,63	4,57	3,73
XIII	1,15	1,33	1,93	1,69	10	2,31	3,14	3,91	5,30
					11	2,83	4,43	5,53	3,23
					12	1,93	3,98	3,81	4,39
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	2,61	3,17	2,97	2,84	Mean	2,28	4,11	4,41	4,83
SD	0,76	1,25	0,76	0,66	SD	0,62	1,21	1,10	1,28
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 18

Herzfrequenz HR (Schläge/min)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	100	100	102	96	2	125	132	125	160
VII	135	125	126	130	3	80	136	155	162
VIII	84	76	94		4	135	155	180	190
IX	86	145	136	134	5	115	150	145	160
X	120	142	136	140	6	89	112	152	160
XI	100	125	125	125	7	110	130	180	190
XII	130	160	150	150	9	68	210	180	132
XIII	78	90	90	90	10	115	135	145	180
					11	95	165	180	190
					12	105	140	135	160
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	104,1	120,4	119,9	123,6	Mean	103,7	146,5	157,7	168,4
SD	21,79	29,26	21,95	22,39	SD	20,70	26,70	20,91	18,80
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	5	2,5	10

Tabelle 19

Schlagvolumen (ml)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	32	31	25	25	2	12	20	22	30
VII	25,6	22,7	24,4	23,6	3	28	36	35	43
VIII	26	22	25		4	26,1	38,3	35,8	37,1
IX	27	34	28	23	5	20	32	25,4	27,1
X	22	23	19	19	6	19,7	23	23,5	25,5
XI	25,8	36	26,9	26,7	7	24,6	24,6	24,6	24,9
XII	26	24	27,5	24,7	9	23,3	26,8	25,4	28,2
XIII	14,7	14,7	21,4	18,8	10	20	23	27	29
					11	29,8	26,8	30,7	22,3
					12	18,4	28,4	28,2	27,4
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	24,89	25,93	24,65	22,97	Mean	22,19	27,89	27,76	29,45
SD	4,94	7,14	3,10	3,02	SD	5,25	5,91	4,70	6,16
NV A%	1	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 20

Totaler peripherer Widerstand TSR (dyn x sec/cm⁵)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	1925	2361	3015	3053	2	2848	2096	1924	1384
VII	1809	2789	2163	2632	3	2478	1416	1035	662
VIII	2849	3286	3110		4	1405	1268	1277	1090
IX	2386	1246	1604	2305	5	2295	1369	1652	1607
X	1471	1920	2423	2429	6	3794	2232	1770	1530
XI	1922	1582	1976	2108	7	2952	2275	1683	1522
XII	1491	2208	2092	1984	9	4694	1209	1663	1954
XIII	5170	6823	4987	5491	10	2701	2115	1453	1404
					11	2290	1445	1143	1608
					12	3731	1869	1470	1300
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	2378	2777	2671	2857	Mean	2919	1729	1507	1406
SD	1217	1758	1066	1214	SD	937	428	285	346
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	0,5	10	2,5

Tabelle 21

Pulmonaler Gefäßwiderstand PVR (dyn x sec/cm⁵)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	150	184	185	199	2	518	432	287	198
VII	394	282	391	391	3	637	214	266	183
VIII	365	620	276		4	181	121	136	102
IX	281	410	338	291	5	209	134	152	148
X	510	418	559	516	6	320	248	202	255
XI	310	302	262	311	7	266	250	181	152
XII	284	354	329	302	9	404	370	350	258
					10	346	204	184	136
					11	339	217	289	303
					12	373	241	231	219
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	347,9	389,1	344,5	361,6	Mean	359,3	243,1	227,8	195,4
SD	118,2	141,7	113,7	120,9	SD	137,3	95,3	68,8	63,4
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 22

Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex LVSWI (kg x m/m²)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	46,2	51,4	46,8	43,1	2	11,8	23,6	26,4	40,4
VII	35,5	40,1	36	42,6	3	35,8	55,8	44,9	45,4
VIII	42,4	31,4	46,4		4	27,7	61,4	63	60,7
IX	27,8	46,6	38,7	35,8	5	26,5	53,4	39,4	48
X	24,7	42,4	35,1	33,8	6	35,1	38,4	43	46
XI	28,4	57,7	39,7	41,9	7	51,4	46,8	47,7	46,8
XII	34,2	53,2	62,1	47,6	9	50,2	52,7	55,9	59,5
XIII	26,7	40,9	63	53,5	10	32,8	40,3	40	57,2
					11	54,6	48,5	54,8	42,8
					12	32,3	51,2	38,3	38,4
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	33,23	45,48	45,98	44,87	Mean	35,81	47,20	45,34	48,52
SD	7,82	8,47	11,09	8,89	SD	13,14	10,77	10,53	7,93
NV A%	10	10	5	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 23

Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex RVSWI (kg x m/m²)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	3,6	4	2,9	2,8	2	2,2	4,9	3,9	5,8
VII	7,8	4,1	6,6	6,4	3	4,2	8,5	11,6	12,8
VIII	5,4	3,2	4,1		4	3,6	5,9	6,7	5,7
IX	4	15,7	8,4	4,6	5	2,4	5,2	3,6	4,4
X	8,7	9	8,3	7,4	6	3,2	4,3	4,9	7,7
XI	4,7	11	5,3	6,3	7	4,6	5,1	5,1	4,7
XII	6,5	8,5	9,8	7,2	9	4,3	16,1	11,8	7,8
XIII	2,5	3,3	5,2	5,1	10	4,2	3,9	5,1	5,5
					11	8,3	7,5	14,2	8,2
					12	3,3	6,8	6,2	6,6
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	5,4	7,35	6,33	5,69	Mean	4,03	6,82	7,31	6,92
SD	2,14	4,51	2,37	1,63	SD	1,7	3,57	3,78	2,44
NV A%	10	10	10	10	NV A%	5	10	10	10

Tabelle 24

Rate-pressure-product RPP (mmHg x Schläge/min)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	11000	12500	13260	12000	2	10375	13992	13125	18750
VII	15120	16000	14238	16250	3	8160	16728	16740	14904
VIII	8820	7220	10622		4	14175	25110	31500	33250
IX	9460	18415	16728	17420	5	12880	22500	20010	24000
X	10560	17040	16320	16800	6	10235	12320	19304	21120
XI	9300	15625	15000	15625	7	16500	18850	29160	30400
XII	14560	28000	24750	18300	9	10200	30450	28800	19140
XIII	8190	13500	14940	14670	10	14375	18225	18125	23400
					11	12825	24750	27540	31540
					12	14175	21000	16875	22080
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	10876	16038	15732	15866	Mean	12390	20393	22118	23858
SD	2608	5936	4111	2073	SD	2561	5516	6474	6050
NV A%	10	1	2,5	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 25

Arterieller pO_2 p_aO_2 (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	179	184	167	159	2	147	148	166	164
VII	137	177	162	179	3	101	97	88	167
VIII	175	169	179		4	160	153	133	139
IX	134	112	128	107	5	152	163	159	164
X	139	126	131	132	6	178	179	175	173
XI	169	101	142	128	7	160	140	129	142
XII	181	176	171	161	9	125	154	145	207
XIII	159	187	171	168	10	162	162	187	164
					11	153	127	97	90
					12	137	140	149	151
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	159,1	154	156,4	147,7	Mean	147,5	146,3	142,8	156,1
SD	19,82	35,02	19,78	25,78	SD	21,81	22,57	32,01	29,94
NV A%	1	2,5	5	10	NV A%	10	5	10	0,5

Tabelle 26

Gemischtvenöser pO_2 P_vO_2 (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	51		33	30	2	44	50	45	47
VII	63	63	62	59	3	40	51	50	48
VIII	52	42	45		4		57	56	43
IX	38	56	49	33	5	43	59	47	41
X	70	50	43	41	6	48	47	47	41
XI	48	56	50	43	7		63	55	50
XII	36	39	42	37	9	45	67	53	37
XIII	52	56	49	42	10	40	42	37	36
					11	48	49	43	36
					12	50	56	49	45
n	8	7	8	7	n	8	10	10	10
Mean	51,25	51,71	46,63	40,71	Mean	44,75	54,1	48,2	42,4
SD	11,4	8,58	8,3	9,39	SD	3,73	7,68	5,77	5,08
NV A%	10	10	1	10	NV A%	10	10	10	5

Tabelle 27

Arterieller pCO_2 p_aCO_2 (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	34,2	33,6	36,3	39,9	2	28,1	32,1	27,8	33,1
VII	31,1	31,8	37,8	36,2	3	24,7	34,1	34,7	32,2
VIII	25,4	25,7	29,5		4	40,6	36,9	34,5	40,9
IX	27,9	30,6	35	37,6	5	33	35,6	36,7	37,2
X	29,5	31,4	28,3	28	6	31,4	34,7	34,7	36,8
XI	16,6	30,7	29,9	30,3	7	34,4	23,9	23	30
XII	36,1	36,2	37,6	35,1	9	39	40,8	39,3	36
XIII	32,2	32,6	35,8	36,1	10	29,3	30,6	30,4	34,9
					11	40	39,8	42,1	51,2
					12	36,8	41,5	42,9	42,8
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	29,13	31,58	33,78	34,74	Mean	33,73	35,0	34,61	37,51
SD	6,1	3	3,89	4,16	SD	5,41	5,32	6,24	6,15
NV A%	10	1	2,5	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 28

Gemischtvenöser $p\text{CO}_2$ $p_{\text{V}}\text{CO}_2$ (mmHg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	35,8		40	43,5	2	35,8	35	32,2	38,9
VII	32	34,7	37	37,5	3	33,3	34,9	38,1	35,8
VIII	27,3	29,4	33,2		4		39,9	40,4	43,7
IX	32,1	33,8	38,9	44,6	5	37,7	39,2	39,7	39,4
X	35,9	38,5	31,9	31,3	6	34,6	36,8	37,3	36,6
XI	28,2	36,5	35	35	7		25	27	31
XII	39,8	40,4	41,7	41,1	9	44,5	41,2	42,4	30,1
XIII	35,7	36,4	37,5	38,6	10	35,3	33,9	34	36,8
					11	43,4	42,3	45,9	54,2
					12	38,8	44,2	47	45,1
n	8	7	8	7	n	8	10	10	10
Mean	33,35	35,67	36,9	38,8	Mean	37,93	37,24	38,4	39,16
SD	4,24	3,54	3,37	4,72	SD	4,1	5,5	6,16	7,1
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 29

Arterieller pH $p_{\text{a}}\text{H}$

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	7,15	7,19	7,29	7,20	2	7,27	7,24	7,25	7,29
VII	7,33	7,31	7,26	7,29	3	7,39	7,31	7,27	7,27
VIII	7,36	7,33	7,27		4	7,31	7,31	7,17	7,29
IX	7,36	7,29	7,22	7,33	5	7,32	7,24	7,23	7,25
X	7,21	7,32	7,35	7,36	6	7,42	7,37	7,35	7,30
XI	7,35	7,30	7,27	7,31	7	7,51	7,38	7,37	7,38
XII	7,32	7,29	7,27	7,30	9	7,35	7,20	7,32	7,44
XIII	7,48	7,41	7,41	7,41	10	7,43	7,39	7,39	7,33
					11	7,45	7,39	7,34	7,28
					12	7,43	7,36	7,31	7,28
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	7,32	7,31	7,29	7,31	Mean	7,39	7,32	7,30	7,31
SD	0,10	0,06	0,06	0,06	SD	0,07	0,07	0,07	0,06
NV A%	10	99	10	5	NV A%	10	5	10	10

Tabelle 30

Gemischtvenöser pH p_{v}^{H}

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	7,15		7,23	7,19	2	7,24	7,24	7,22	7,29
VII	7,37	7,28	7,26	7,29	3	7,38	7,30	7,25	7,23
VIII	7,35	7,32	7,26		4		7,23	7,09	7,28
IX	7,34	7,28	7,22	7,29	5	7,28	7,22	7,27	7,28
X	7,15	7,23	7,32	7,33	6	7,42	7,36	7,34	7,32
XI	7,33	7,25	7,26	7,27	7		7,37	7,36	7,37
XII	7,31	7,29	7,26	7,27	9	7,32	7,28	7,31	7,42
XIII	7,45	7,41	7,35	7,35	10	7,39	7,38	7,40	7,28
					11	7,45	7,38	7,33	7,27
					12	7,39	7,30	7,27	7,29
n	8	7	8	7	n	8	10	10	10
Mean	7,31	7,29	7,27	7,28	Mean	7,36	7,31	7,28	7,30
SD	0,10	0,06	0,04	0,05	SD	0,07	0,06	0,09	0,05
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	0,5	10	10

Tabelle 31

Arterieller Base excess BE_a (mmol/l)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	-16,1	-13,9	-7,9	-11,6	2	-12	-12,4	-13,1	-9,6
VII	-9	-10	-9,9	-9	3	-7,6	-7,9	-9,6	-10,6
VIII	-8,8	-9,8	-11,4		4	-5,5	-7	-15	-6,6
IX	-7,7	-10,1	-12	-5	5	-7,8	-11,4	-9,9	-10
X	-14,5	-8,5	-7,9	-7,6	6	-2,4	-4	-5,1	-7
XI	-11,1	-9,3	-11,4	-9,4	7	+4,7	-10,2	-11	-6,2
XII	-6,3	-8,3	-8,7	-8	9	-3,1	-5,8	-5,3	-4,5
XIII	+1,5	-2,5	-0,8	-1,2	10	-2,8	-4,6	-4,9	-6,1
					11	-3,3	-0,6	-3	-3,4
					12	+0,2	-1,9	-4,5	-6
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	-9,0	-9,1	-8,8	-7,4	Mean	-4,0	-6,6	-8,1	-7,0
SD	5,4	3,16	3,6	3,39	SD	4,62	4,0	4,12	2,37
NV A%	10	99	5	99	NV A%	5	10	5	99

Tabelle 32

Gemischtvenöser Base excess BE_v (mmol/l)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	-14,9		-8,8	-10,6	2	-10,2	-11	-12,4	-10,8
VII	-6	-10	-10	-8,8	3	-3,7	-7,7	-9,4	-10,8
VIII	-7,9	-8,8	-10,2		4		-9,7	-16,5	-5,5
IX	-6,6	-9,4	-10,9	-3,8	5	-7,8	-10,5	-7,7	-7,1
X	-15,4	-10,2	-7,4	-7,3	6	-0,9	-3,5	-4,2	-5,6
XI	-8,5	-9,9	-9,9	-9,3	7		-9,8	-9,3	-7
XII	-5,1	-6,3	-7,2	-6,7	9	-2,1	-6,9	-4,1	-2,5
XIII	+1,5	-0,4	-3,5	-3,2	10	-2	-3,2	-2,1	-7,5
					11	+5,5	+0,4	-1	-2,1
					12	-0,5	-4,2	-4,8	-4,4
n	8	7	8	7	n	8	10	10	10
Mean	-7,86	-7,86	-8,49	-7,1	Mean	-2,71	-6,61	-7,15	-6,33
SD	5,44	3,55	2,42	2,78	SD	4,77	3,82	4,85	2,98
NV A%	10	10	99	99	NV A%	10	10	10	5

Tabelle 33

Arterieller O_2 -Gehalt im Vollblut C_aO_2 VB (Vol%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	14,95	14,9	12,05	10,1	2	14,65	9,2	5,65	3,6
VII	17,65	13,65	11,55	9,85	3	14,35	10,2	6,6	4,1
VIII	16,6	11,7	9,2		4	14,05	10,1	6,35	4,1
IX	14,6	10,6	8,45	6,65	5	14,45	9,8	5,95	4,8
X	16,4	11,5	9,3	8,2	6	17,8	9,55	5,75	3,4
XI	19,75	13,6	10,3	8,95	7	18,0	11,65	6,75	3,95
XII	12,4	10,1	8,55	7,8	9	18,25	11,15	6,7	4,25
XIII	15,4	10,45	9,5	8,0	10	13,35	8,55	5,3	3,3
					11	16,95	9,35	4,8	3,65
					12	19,15	10,6	6,65	3,8
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	15,97	12,06	9,86	8,51	Mean	16,1	10,02	6,05	3,9
SD	2,19	1,77	1,33	1,21	SD	2,13	0,93	0,67	0,45
NV A%	5	10	10	10	NV A%	5	10	10	10

Tabelle 34

Gemischtvenöser O_2 -Gehalt im Vollblut C_vO_2 VB (Vol%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	12,9	11,75	8,53	6,8	2	9,5	6,75	3,35	2,05
VII	13,75	8,55	8,77	7,55	3	9,8	8,4	4,95	2,6
VIII	13,25	7,55	5,95		4	11,1	8,15	4,6	2,55
IX	10,0	8,75	6,0	3,5	5	10,45	7,65	3,55	2,75
X	13,75	8,85	6,15	4,85	6	13,8	6,65	3,9	1,95
XI	15,55	11,2	8,1	6,45	7	15,15	8,85	4,7	2,15
XII	9,55	7,4	5,65	4,8	9	13,3	9,45	4,75	2,5
XIII	10,95	7,27	6,13	5,05	10	8,6	5,7	2,8	1,4
					11	13,15	7,4	3,1	1,7
					12	15,4	8,9	4,55	2,0
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	12,46	8,92	6,91	5,57	Mean	12,03	7,79	4,03	2,17
SD	2,09	1,7	1,31	1,41	SD	2,44	1,18	0,78	0,43
NV A%	10	10	1	10	NV A%	10	10	5	10

Tabelle 35

Arteriovenöse O_2 -Gehaltsdifferenz im Vollblut $avDO_2$ VB (Vol%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	2,05	3,15	3,52	3,3	2	5,15	2,45	2,3	1,55
VII	3,9	5,1	2,78	2,3	3	4,55	1,8	1,65	1,5
VIII	3,35	4,15	3,25		4	2,95	1,95	1,75	1,55
IX	4,6	1,85	2,45	3,15	5	4,0	2,15	2,4	2,05
X	2,65	2,65	3,15	3,35	6	4,0	2,9	1,85	1,45
XI	4,2	2,4	2,2	2,5	7	2,85	3,8	2,05	1,8
XII	2,85	2,7	2,9	3,0	9	4,95	1,7	1,95	1,75
XIII	4,45	3,18	3,37	2,95	10	4,75	2,85	2,5	1,9
					11	3,8	1,95	1,7	1,95
					12	3,75	1,7	2,1	1,8
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	3,51	3,15	2,95	2,94	Mean	4,08	2,33	2,03	1,73
SD	0,93	1,04	0,46	0,40	SD	0,79	0,68	0,30	0,21
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 36

Arterieller O₂-Gehalt im Plasma C_aO₂ Pl (Vol%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	0,70	3,35	5,5	6,6	2	0,35	0,20	0,40	0,30
VII	0,45	4,55	5,9	6,6	3	0,3	0,2	0,4	
VIII	0,40	5,05	5,85		4	0,25	0,2	0,25	0,3
IX	0,15	2,15	3,0	3,25	5	0,3	0,35	0,3	
X	0,45	3,4	4,4	4,65	6	0,3	0,4	0,35	0,25
XI	0,35	3,9	5,4	5,6	7	0,35	0,4	0,3	0,25
XII	0,40	2,85	3,8	3,65	9	0,1	0,25	0,35	0,25
XIII	0,30	4,05	5,05	5,7	10	0,25	0,35	0,3	0,3
					11	0,25	0,3	0,2	0,3
					12	0,3	0,25	0,15	0,2
n	8	8	8	7	n	10	10	10	8
Mean	0,40	3,66	4,86	5,15	Mean	0,28	0,29	0,3	0,28
SD	0,16	0,93	1,04	1,34	SD	0,07	0,08	0,09	0,07
NV A%	1	10	10	10	NV A%	10	0,5	10	10

Tabelle 37

Gemischtvenöser O₂-Gehalt im Plasma C_v-O₂ Pl (Vol%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	0,4	2,95	4,4	5,0	2	0,1	0,1	0,1	0,1
VII	0,35	3,6	4,85	5,35	3	0,15	0,2	0,25	
VIII	0,1	3,8	4,6		4	0,2	0,2	0,1	0,15
IX	0,1	1,9	2,4	2,05	5	0,15	0,15	0,1	0,1
X	0,25	2,7	3,35	3,4	6	0,1	0,1	0,1	0,15
XI	0,2	2,95	4,0	4,05	7	0,15	0,1	0,1	0,15
XII	0,2	2,05	2,55	2,4	9	0,05	0,1	0,1	0,1
XIII	0,1	2,4	3,5	3,5	10	0,1	0,1	0,1	0,1
					11	0,15	0,1	0,1	0,1
					12	0,1	0,1	0,1	0,1
n	8	8	8	7	n	10	10	10	9
Mean	0,21	2,79	3,71	3,68	Mean	0,13	0,12	0,12	0,12
SD	0,12	0,68	0,92	1,23	SD	0,04	0,04	0,05	0,03
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	-99	10	5

Tabelle 38

Arteriovenöse O₂-Gehaltsdifferenz im Plasma avDO₂ P1 (Vol%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	0,3	0,4	1,1	1,6	2	0,25	0,1	0,3	0,2
VII	0,1	0,95	1,05	1,25	3	0,15	0,0	0,15	
VIII	0,3	1,2	1,25		4	0,05	0,0	0,15	0,15
IX	0,05	0,25	0,6	1,2	5	0,15	0,2	0,2	
X	0,2	0,7	1,05	1,25	6	0,2	0,3	0,25	0,1
XI	0,15	0,95	1,4	1,55	7	0,2	0,3	0,2	0,1
XII	0,2	0,8	1,25	1,25	9	0,05	0,15	0,25	0,15
XIII	0,2	1,65	1,55	2,2	10	0,15	0,25	0,2	0,2
					11	0,1	0,2	0,1	0,2
					12	0,2	0,15	0,05	0,1
n	8	8	8	7	n	10	10	10	8
Mean	0,19	0,86	1,16	1,47	Mean	0,15	0,21	0,18	0,18
SD	0,07	0,37	0,24	0,33	SD	0,07	0,07	0,08	0,05
NV A%	10	10	5	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 39

O₂-availability im Vollblut O₂-av VB (ml/min x m²)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	659	626	431	335	2	294	310	205	208
VII	807	513	470	401	3	438	670	483	388
VIII	558	302	328		4	622	751	514	362
IX	458	712	441	277	5	499	705	329	312
X	744	637	408	368	6	531	420	350	236
XI	675	811	458	396	7	749	573	458	287
XII	644	596	542	445	9	493	1069	522	270
XIII	319	250	330	244	10	474	412	318	269
					11	817	706	452	263
					12	543	619	372	245
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	608	556	426	352	Mean	546	624	400	284
SD	158,1	193,6	71,5	71,7	SD	151,3	215,3	102,2	55,9
NV A%	10	10	10	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 40

O₂-availability im Plasma O₂-av P1 (ml/min x m²)

nhpa	Austausch			
	0	I	II	III
VI	31	141	197	219
VII	21	171	240	269
VIII	13	129	20'	
IX	5	144	157	135
X	20	188	193	209
XI	12	232	240	248
XII	21	168	241	208
XIII	6	97	175	174
n	8	8	8	7
Mean	16,1	158,8	206,4	208,9
SD	8,8	40,9	31,9	44,6
NV A%	10	10	10	10

Tabelle 41

Gesamt-O₂-Verbrauch $\dot{V}O_2$ VB (ml/min x m²)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	90	132	126	110	2	103	83	83	90
VII	178	192	113	94	3	139	118	121	142
VIII	113	107	116		4	131	145	142	137
IX	144	124	128	131	5	148	155	133	133
X	120	157	138	150	6	119	127	113	101
XI	144	143	98	111	7	119	187	139	131
XII	148	159	184	171	9	134	163	152	111
XIII	92	76	117	90	10	169	137	150	155
					11	183	147	160	141
					12	106	99	117	116
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	128,6	136,3	127,5	122,4	Mean	135,1	136,1	131	125,7
SD	30,3	35,4	25,7	29,8	SD	25,9	30,7	23	20,5
NV A%	10	10	5	10	NV A%	10	10	10	10

Tabelle 42

Plasmatische Beteiligung am O_2 -Verbrauch $\dot{V}O_2$ Pl (ml/min \times m²)

nhpa	Austausch			
	0	I	II	III
VI	13	17	39	53
VII	5	36	43	51
VIII	10	31	45	
IX	2	17	31	50
X	9	39	46	56
XI	5	57	62	69
XII	10	47	79	71
XIII	4	39	54	67
n	8	8	8	7
Mean	7,3	35,4	49,9	59,6
SD	3,8	13,8	15	9,1
NV A%	10	10	10	10

Tabelle 43

Gesamt- O_2 -Extraktionsrate O_2 -X VB (%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	14	21	29	33	2	35	27	41	43
VII	22	37	24	23	3	32	18	25	37
VIII	20	36	35		4	21	19	28	38
IX	31	17	29	47	5	28	22	40	43
X	16	23	34	41	6	23	30	32	43
XI	21	18	21	28	7	19	33	30	46
XII	23	27	34	39	9	27	15	29	41
XIII	29	31	36	37	10	36	33	47	58
					11	22	21	35	54
					12	20	16	32	47
n	8	8	8	7	n	10	10	10	10
Mean	22,0	26,3	30,3	35,4	Mean	26,2	23,4	33,9	44,8
SD	5,8	7,8	5,5	8,1	SD	6,2	6,8	6,9	6,6
NV A%	10	5	10	10	NV A%	2,5	2,5	10	10

Tabelle 44

Erythrozytäre O₂-Extraktionsrate O₂-X Ery (%)

nhpa	Austausch			
	0	I	II	III
VI	12	24	37	49
VII	22	46	31	32
VIII	19	44	60	
IX	31	19	34	58
X	15	24	43	59
XI	21	15	16	29
XII	22	26	35	43
XIII	28	24	41	32
n	8	8	8	7
Mean	21,3	27,8	37,1	43,1
SD	6,2	11,2	12,4	12,6
NV A%	10	10	0,5	2,5

Tabelle 45

Plasmatische O₂-Extraktionsrate O₂-X Pl (%)

nhpa	Austausch			
	0	I	II	III
VI	42	12	20	24
VII	24	21	18	19
VIII	77	24	21	
IX	40	12	20	37
X	45	21	24	27
XI	42	24	26	28
XII	48	28	33	34
XIII	67	40	31	39
n	8	8	8	7
Mean	48,1	22,8	24,1	29,7
SD	16,6	9,0	5,5	7,3
NV A%	10	10	10	10

Tabelle 46

Molare Beladung von nhpa mit Sauerstoff (ml/g)

nhpa	Austausch				Mean
	0	I	II	III	
VI		1,09	1,20	1,06	1,12
VII		1,22	1,03	1,06	1,10
VIII		1,30	1,10		1,20
IX		0,62	0,59	0,50	0,57
X		0,93	0,80	0,82	0,85
XI		0,94	1,01	0,97	0,97
XII		0,90	0,96	0,80	0,89
XIII		1,11	0,96	0,99	1,02
Mean		1,01	0,96	0,89	

Tabelle 47

Gemischtvenöse O₂-Sättigung S_v-O₂ (%)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	86	79	71	67	2	65	73	59	56
VII	78	63	76	77	3	68	82	75	63
VIII	80	65	65		4	79	81	72	62
IX	69	83	71	53	5	72	78	60	57
X	84	77	66	59	6	78	70	68	57
XI	79	82	79	72	7	84	76	70	54
XII	77	73	66	62	9	73	85	71	59
XIII	71	70	65	63	10	64	67	53	42
					11	78	79	65	47
					12	80	84	68	53

Tabelle 48

Gesamt-Hämoglobin (g%)

nhpa	Austausch				Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch					
	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	9d
VI	11,0	10,85	8,85	7,93	7,12	6,74	6,88				6,44		5,48	4,80	4,53			6,79
VII	12,5	10,3	9,3	8,58	8,58	7,08	8,07	7,62					5,37	5,97	5,37		5,46	7,48
VIII	12,1	8,08	6,79		6,77	6,94	6,35	5,28					4,35	2,98	2,38	2,09	2,12	4,83
IX	12,35	9,63	8,26	7,41	7,87		5,04	6,68					6,77	6,08		5,30		
X	11,32	8,76	7,54	7,42	7,36	7,72	7,42	6,50					5,19	4,98	5,33			
XI	13,26	11,35	8,64	7,99	7,27	5,93	6,71	7,03					6,32			4,35		
XII	9,18	8,16	6,66	6,87	5,97	6,22	5,58	3,93	3,32	2,55	3,75	2,13	3,54			4,50	6,35	
XIII	10,35	8,34	7,65	7,26	7,17	7,20	6,84	6,66	6,03	5,49	5,22	4,86	3,51	2,82	3,08	3,59		
n	8	8	8	7	8	7	8	7	2	2	3	2	8	6	5	5	3	3
Mean	11,51	9,43	7,96	7,64	7,26	6,69	6,61	6,24	4,67	4,02	5,14	3,5	5,07	4,61	4,14	3,97	4,64	6,37
SD	1,32	1,29	0,96	0,57	0,76	0,84	0,96	1,24	1,92	2,08	1,35	1,93	1,20	1,42	1,35	1,21	2,23	1,37
NV A%	10	5	10	10	2,5	10	10	10	99	99	5	99	10	5	5	10	10	10

HA	5	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	7d	8d
2		10,14	6,12	4,44	2,88	3,0	2,72	2,18	2,16											
3		11,10	8,85	5,39	3,09	3,11	2,96	3,38	3,56					2,18	5,19			3,48		
4		9,65	7,70	4,53	3,17	3,29	3,42	2,48							4,83	5,43		7,61		
5		10,58	6,84	4,34	3,62	3,77	3,78	3,77	3,48					4,76	5,07					
6		12,92	7,50	4,37	2,55	2,67	2,37	2,76	2,76	2,76	2,91	2,99	2,88				5,10			
7		12,14	7,52	4,43	2,91	2,93	3,06	3,12	2,06	2,48	2,42	1,98	2,28	3,09			4,28		8,06	
9		13,92	8,13	4,92	3,00	2,96			1,40	1,35	1,41	1,80	2,10	3,24						8,01
10		8,09	6,05	3,77	2,39	2,31	2,30		1,94	2,10	2,12	2,37						7,53		
11		12,77	6,93	3,68	3,06	2,69	2,84	3,08	3,09	3,11	3,00	3,05	3,29	3,66						
12		14,61	8,63	4,68	2,90	2,96	2,96	3,12	3,21	3,32	3,15	3,17	3,20	3,03	3,30					7,77
n		10	10	10	10	10	9	8	9	6	6	6	5	6	5	2	2	2	2	2
Mean		11,59	7,43	4,46	2,96	2,97	2,93	2,99	2,63	2,52	2,50	2,55	2,69	3,23	4,34	4,55	4,69	5,55	7,80	7,89
SD		2,04	0,96	0,50	0,34	0,39	0,47	0,50	0,77	0,72	0,66	0,58	0,48	0,84	0,96	1,25	0,58	2,92	0,37	0,17
NV A%		10	10	10	5	2,5	10	10	10	10	10	10	10	1	0,5	99	99	99	99	99

Tabelle 49

Hämoglobin-Gehalt im Plasma Hb Pl (g%)

nhpa	0	Austausch			Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch					
		I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	6d
VI	0,05	2,70	4,25	5,85	5,47	4,83	4,65				3,45		2,70	1,79	0,84			0,09
VII		3,39	5,36	5,87	5,80	5,57	5,46	5,28					4,20	2,19	0,62			
VIII	0,03	3,57	5,06		4,94	5,06	4,50	4,49					2,66	1,41	0,68	0,15	0,03	
IX	0,06	2,84	4,43	5,79	5,22	5,00	4,62	4,83					3,54	1,56		0,11		
X	0,05	3,21	5,00	5,27		5,18	5,07	4,52					3,22	1,20	0,42			
XI	0,06	3,74	4,94	5,37		5,28	5,03	4,98								0,12		
XII	0,05	2,73	3,54	4,05	3,93	3,23	3,14	2,85	2,54	1,98	1,68	1,37	1,74				0,11	0,11
XIII	0,09	3,29	4,86	5,34	5,22	5,18	4,76	4,13	4,02	3,81	3,36	3,05	1,82	0,69	0,23	0,17		
n	7	8	8	7	6	8	7	2	2	2	2	2	7	6	5	4	2	2
Mean	0,06	3,18	4,68	5,36	5,10	4,92	4,65	4,44	3,28	2,90	2,83	2,21	2,84	1,47	0,56	0,14	0,07	0,10
SD	0,02	0,39	0,58	0,63	0,64	0,71	0,69	0,79	1,05	1,29	1,00	1,19	0,89	0,51	0,24	0,03	0,06	0,01
NV A%	1	10	10	10	10	10	5	10	99	99	5	99	10	10	10	10	99	99

Tabelle 50

Erythrozytärer Hämoglobin-Gehalt Hb Ery (g%)

nhpa	0	Austausch			Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch							6d	9d
		I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d				
VI	10,95	8,15	4,60	2,08	1,66	1,91	2,23					2,99		2,78	3,01	3,69			5,07	6,68	
VII	12,50	6,91	3,94	2,71	2,78	1,51	2,61	2,34						1,17	3,78	4,75		5,46		7,48	
VIII	12,07	4,51	1,85		1,83	1,88	1,85	0,79						1,69	1,57	1,70	1,94	2,09		4,77	
IX	12,29	6,79	3,83	1,63	2,65		0,42	1,85						3,23	4,52		5,19				
X	11,27	5,55	2,54	2,25		2,65	2,15	1,98						1,97	3,78	4,91					
XI	13,20	7,61	3,70	2,62	1,90	0,65	1,68	2,05						1,34			4,23				
XII	9,13	5,43	3,12	2,82	2,04	1,99	2,44	1,08	0,64	0,57	2,07	0,76	2,80				4,39	6,24			
XIII	10,26	5,05	2,79	1,29	1,95	2,02	2,08	2,53	2,01	1,68	1,86	1,81	1,69	2,13	2,85	3,42					
n	8	8	8	7	7	7	8	7	2	2	3	2	8	6	5	5	3	1		3	
Mean	11,51	6,25	3,30	2,20	2,12	1,80	1,93	1,80	1,33	1,13	2,31	1,29	2,08	3,13	3,58	3,83	4,60			6,31	
SD	1,32	1,30	0,89	0,58	0,43	0,61	0,68	0,64	0,97	0,78	0,60	0,74	0,76	1,12	1,34	1,23	2,21			1,39	
NV A%	10	10	10	10	10	2,5	10	10	99	99	10	99	10	10	10	10	10			10	

- 158 -

Tabelle 51

Regressionswerte der Eliminationsphase von nhpa (nach L. SACHS, Statistische Auswertungsmethoden, 1972/3, S. 335 ff)

Prüfung auf "open one modell"

A = 3,96637 = 52,79 exp (A)
 B = 0,3477
 FD = 1,109
 K-2 = 10
 N-K = 40 Tabellenwert 95% = 2,08

Folgende Rohdaten wurden zur Berechnung herangezogen: (C = mg/ml)

Zeit in Stunden	1	2	3	4	5	6	7
1	54,70	58,00	52,20			39,30	52,20
2	48,30	55,70	50,00	51,80	52,80	32,30	51,80
4	46,50	54,60	46,20	50,70	50,30	31,40	47,60
6		52,80	48,30	45,20	49,80	28,50	41,30
9						25,40	40,20
12						19,80	38,10
15	34,50					16,80	33,60
18						13,70	30,50
24	27,00	42,00	35,40	32,20		17,40	18,20
48	17,90	21,90	15,60	12,00			6,90
72	8,40	6,20		4,20			2,30
96			1,10		1,20		1,70

Werte berechnet mit open-one-Modell nach RITSCHER ((Kntr) = open-one Modell nach DOST) :

K-El : 0,00058 min⁻¹ = 0,0348 Std⁻¹
 T 1/2 : 1196,12 min = 19,94 Std
 COP : 18212,85 mg/l = 18,21285 mg/ml Kntr = 18,21285
 VD : 1606,4 ml = 1,61 l
 Persistence Fakt.: 0,9658
 Cl total : 0,9 ml/min = 55,9 ml/std

 C max 1 : 18,2128 mg/ml Kntr = 18,2128
 C min 1 : 17,5905 mg/ml Kntr = 17,5905
 C max 2 : 35,8033 mg/ml Kntr = 35,8033
 C min 2 : 34,5798 mg/ml Kntr = 34,5798
 C max 3 : 52,7927 mg/ml Kntr = 52,7927

Tabelle 52

Berechnete Daten:

Austausch Nr.	Zeit in Stunden	C (mg/ml)
1	0,00	18,21
1	0,25	18,06
1	0,50	17,90
1	0,75	17,74
1	1,00	17,59
2	0,00	35,80
2	0,25	35,49
2	0,50	35,19
2	0,75	34,88
2	1,00	34,58
3	0,00	52,79
3	0,25	52,34
3	0,50	51,88
3	0,75	51,43
3	1,00	50,99

Austausch Nr.	Zeit in Stunden ab dem letzten Austausch	C (mg/ml)
3	1	50,99
3	2	49,25
3	3	47,56
3	4	45,94
3	5	44,37
3	6	42,85
3	7	41,39
3	8	39,97
3	9	38,61
3	10	37,29
3	11	36,01
3	12	34,78
3	13	33,59
3	14	32,45
3	15	32,34
3	16	30,27
3	17	29,23
3	18	28,23
3	24	22,92
3	48	9,95
3	72	4,32
3	96	1,87

Tabelle 53

Glukose im Blut (mg%)

nhpa	0	Austausch			Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch					
		I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	9d
VI	73	97	92	97	97	121	104	107			107		115	114	106			77
VII	131	106	108	113	99	96	110	105					94	111	91		93	92
VIII	64	64	85		86	83	100	86					104	99	108	105	92	89
IX	76	114	111	103	95		95	76					75	88		99		
X	86	80	78	80	86	89	84	87					84	91		97		
XI	84	122	127	117	103	101	107	106					93			98		
XII	91	111	134	129	103	107	87	84	90	88	94	81	93			74	87	
XIII	78	81	91	104	111	134	111	110	104	101	122	119	96	106	139	103		
n	8	8	8	7	8	7	8	7	2	2	3	2	8	6	4	6	3	3
Mean	85,4	96,9	103,3	106,1	100,5	102	100,1	93,4	97	94,5	107,7	100	94,3	101,5	111	96	90,7	86
SD	20,24	20,09	20,14	15,65	11,93	16,43	10,48	13,26	9,90	9,19	14,01	26,87	12,00	10,63	20,15	11,21	3,21	7,94
NV A%	5	10	10	10	10	10	5	10	99	99	5	99	5	10	10	10	10	10

HA	5	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	7d	8d
2		93	123	123	117	164	169	250	177											
3		84	122	144	132	113	116	107	110					105	91			100		
4		97	139	191	187	153	139	129							88	108		74		
5		98	195	184	152	147	149	99	111					105	105					82
6		71	95	131	183	213	245	190	121	111	106	101	101				104			
7		83	119	170	204	206	184	161	121	90	85	78	77	128			97		88	
9		73	134	133	135	121			86	84	86	91	83	107						88
10		123	156	189	226	180	257		195	106	90	104							97	72
11		86	132	198	211	174	189	102	103	98	116	105	102	111	122	106				
12		74	104	166	162	161	166	110	110	125	127	110	108	92	110					80
n		10	10	10	10	10	9	8	9	6	6	6	5	6	5	2	2	2	2	4
Mean		88,2	131,9	162,9	170,9	163,2	179,3	143,5	126	102,3	101,7	98,2	94,2	108	103,2	107	100,5	87	92,5	80,5
SD		15,58	28,09	28,03	36,95	32,29	46,51	53,69	35,84	14,90	17,47	11,72	13,41	11,70	13,99	1,41	4,95	18,38	6,36	6,61
NV A%		10	10	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	1	10	99	99	99	99	5

Tabelle 54

Laktat im Blut (mg%)

nhpa	Austausch				Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch					
	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	9d
VI	41	46	35	32	37	21	17				9	13		9	10			32
VII	43	36	31	29	29	20	18	14					8	14	11		24	27
VIII	19	42	39		39	36	24	17					30	13	30	23	22	30
IX	20	50	50	46	44		40	21					9	10		24		
X	43	51	51	43	45	33	21						16	24	39			
XI	46	49	48	43	35	34	25	23					20			32		
XII	39	47	48	43	33	28	19	17	11	8	6	6	5			17	15	
XIII	5	19	15	17	17	40	27	18	12	18	19	33	9	16	23	11		
n	8	8	8	7	8	7	8	7	2	2	3	3	7	6	5	5	3	3
Mean	32,05	42,50	39,63	36,14	34,63	32,00	25,38	18,71	11,50	13,00	11,33	17,33	13,86	14,33	22,60	21,40	20,33	29,67
SD	15,06	10,68	12,42	10,59	8,68	9,43	7,95	3,09	0,71	7,07	6,81	14,01	8,78	5,39	12,42	7,89	4,73	2,52
NV A%	10	10	10	10	10	10	10	10	99	99	10	10	10	10	10	10	10	10

HA	5	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	7d	8d
2		41	50	50	43	31	41	101	68											
3		21	33	33	30	29	38	27	25					21	26			20		
4		35	46	43	33	29	30	12							8	8		12		
5		22	36	31	26	40	22	8	9					16	10					15
6		16	16	14	16	17	15	8	7	7	7	6	7				27			
7		11	14	16	12	12	30	17	13	9	7	6	4	7			20		21	
9		33	28	24	39	37			20	18	10	12	12	12						24
10		42	48	45	44	34	69		36	30	17	17						25		21
11		14	25	33	34	52	60	16	23	10	17	12	11	8	16	11				
12		18	19	26	30	29	45	11	6	11	5	5	6	6	5					21
n		10	10	10	10	10	9	8	9	6	6	6	5	6	5	2	2	2	2	4
Mean		25,30	31,50	31,50	30,70	31,00	38,89	25,00	23,00	14,17	10,50	9,67	8,00	11,67	13,00	9,50	23,50	16,00	23,00	20,25
SD		11,45	13,35	11,99	10,55	11,23	17,35	31,32	19,52	8,61	5,28	4,76	3,39	5,89	8,31	2,12	4,95	5,66	2,83	3,77
NV A%		5	5	10	10	10	10	10	10	10	2,5	10	10	10	10	99	99	99	99	10

Tabelle 55

Freie Fettsäuren im Blut FFS (mval/l)

nhpa	Austausch				Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch			
	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d
VI	0,26	0,79	0,55	0,37	0,47	0,59	0,70	1,0			1,02		0,73	0,81	0,58	0,51
VII	0,51	0,53	0,38	0,35	0,38	0,40	0,37	0,35					0,95	0,68	0,69	
VIII	1,02	0,54			0,34	0,31	0,52	0,46					0,88	0,83	0,75	0,44
IX	0,77	0,80	0,38	0,30	0,34	0,49	0,37	0,64					0,89	0,75	0,34	
X	0,56	0,51	0,38	0,33		0,40	0,48	0,67					1,11	0,73	0,59	
XI	0,42	0,43	0,26		0,29	0,29	0,44	0,40					0,90			
XII	0,55	1,34		1,02	0,87	0,94	1,19	0,92					1,06			
XIII	0,83	1,51	1,09	1,26	1,29	1,16	1,01	1,05					1,85	0,62		
n	8	8	6	6	7	8	8	8			1		8	6	5	2
Mean	0,62	0,81	0,51	0,61	0,57	0,57	0,64	0,69					1,05	0,74	0,59	0,48
SD	0,24	0,41	0,30	0,42	0,37	0,32	0,31	0,28					0,34	0,08	0,16	0,05
NV A%	10	10	10	2,5	10	10	10	5					10	10	10	99

HA	5	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d
2		0,21	0,27	0,39	0,74	0,74	0,48	0,49	0,54						
3		0,26	0,51	0,66	0,66	0,63	0,52	0,67	0,87					0,85	0,53
4		0,51	0,61	0,83		0,62	0,68	1,32	0,79					0,79	0,18
5		0,47	0,70	0,63	0,58	0,72	0,82	0,89	0,73					0,21	0,37
6		0,66	0,60	0,92	0,89	2,08	0,81	1,74	0,94						
7		0,93	0,87	1,29	1,63	0,92	0,65		1,55					0,39	
9		0,67	1,49	1,35	1,34	0,82			0,83					0,52	
10		0,98	0,90	0,70	1,44	0,76	1,02		1,00						
11		0,84	0,71	1,19	0,81	0,51	0,48	1,01	1,86					0,90	
12		0,56	0,50	0,44	0,77	0,58	0,70	1,06	1,75					1,30	1,70
n	10	10	10	9	10	9	7	10						7	4
Mean		0,61	0,72	0,84	0,98	0,84	0,68	1,03	1,09					0,71	0,70
SD		0,26	0,33	0,34	0,38	0,45	0,18	0,41	0,46					0,36	0,69
NV A%	10	2,5	10	10	10	10	10	10	10					10	10

Tabelle 56

Triglyceride im Blut TG (mg%)

nhpa	0	Austausch			Stunden nach dem letzten Austausch				Tage nach dem Austausch		
		I	II	II	1h	2h	4h	6h	1d	2d	3d
VI	103	64,4	30	4,3	17,2	50,1	17,2	14,3	44,4	85,9	101,7
VII	45,8	64,4	40,1	37,2	31,5	34,4	28,6	28,6	45,8	103,1	103,1
VIII	138,9	34,4			130,3	98,9	74,5	24,3	57,3	150,4	106
IX	70,2	64,4	98,8	28,6	93,1	176,1	58,7	22,9	54,4	78,8	116
X	28,6	18,6	7,2	7,2		14,3	15,8	15,8	35,8	68,7	93,1
XII	53	31,5	44,4	37,2	35,8	31,5	22,9	27,2	55,9		108,8
XIII	48,7	37,2	28,6	22,9	21,5	24,3	25,8	25,8	54,4	126	88,8
n	7	7	6	6	6	7	7	7	7	6	7
Mean	69,74	44,99	41,52	22,90	54,90	61,37	34,79	22,70	49,71	102,15	102,50
SD	38,47	19,07	30,88	14,38	46,03	57,60	22,65	5,56	7,93	31,07	9,23
NV A%	10	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10

HA	5	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	1d	2d
2		103	113	5	52,4	48,6	38,6	37,2	24,3		
3		58,7	64,4	47,2	15,8	20,1	74,5	20,1	22,9	60,1	103,1
4		42,9	35,8	40,1		15,8	11,5	31,5		35,8	40,1
5		70,1	64,5	45,8	34,3	25,8	20,1	25,8	27,2	65,8	75,9
6		22,9	20,1	28,6	12,9	25,8	34,4	21,5	28,6	45,8	
7		32,9	31,5	24,3	27,2	17,2	14,3		24,4	53	
9		70,2	47,3	34,3	41,5	14,3			27,2	81,6	
10		58,7	51,6	2,9	27,2	31,5			27,2		
11		44,4	38,7	17,2	5,7	22,9	8,6	20,1	24,3	37,2	65,9
12		11,5	28,6	11,5	5,7	31,5	21,5			91,7	70,2
n		10	10	10	9	10	8	6	8	8	5
Mean		51,53	49,55	25,69	24,74	25,35	27,94	26,03	25,76	58,88	71,04
SD		26,54	26,70	16,26	16,18	10,16	21,57	7,01	2,02	20,18	22,56
NV A%		10	10	5	10	10	10	10	10	10	1

Tabelle 57

Natrium im Serum (mmol/l)

		Austausch			Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch					
	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	6d
nhpa																		
n	8	8	7	6	8	8	8	8	2	2	3	2	8	6	5	4	3	
Mean	148,9	146,6	145,7	147,5	144,8	147,8	146,9	144,6	146,0	145,0	146,7	143,0	144,6	143,5	146,8	149,8	144,3	
SD	5,08	4,53	5,96	8,04	7,42	7,57	7,79	3,54	0,0	2,83	2,31	4,24	4,75	11,11	2,58	8,96	0,58	
NV A%	10	10	10	10	5	10	10	10	99	99	-99	99	10	10	10	10	-99	
HA 5																		
n	10	10	10	9	10	9	7	10	6	6	6	5	7	5	2	2	2	2
Mean	144,3	144,1	141,9	143,4	143,0	144,0	141,9	143,9	147,2	148,7	145,5	148,6	146,9	147,6	148,0	150,0	143,0	145,5
SD	3,65	2,42	4,70	2,92	3,74	4,30	6,36	4,31	3,25	2,16	3,83	4,22	5,24	2,07	5,66	2,83	1,41	0,71
NV A%	10	10	10	10	10	10	5	10	10	10	5	10	10	10	99	99	99	99

Tabelle 58

Kalium im Serum (mmol/l)

		Austausch			Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch						
	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	8d	9d
nhpa																			
n	8	8	7	6	7	7	8	8	2	2	3	2	8	6	5	4	3		3
Mean	3,63	3,30	3,26	3,40	3,60	3,76	3,71	4,05	3,75	3,40	3,37	3,15	3,64	3,80	4,04	4,23	5,07		5,43
SD	0,20	0,22	0,28	0,39	0,34	0,34	0,23	0,51	0,78	0,71	0,45	0,92	0,30	0,77	0,68	0,94	0,81		0,67
NV A%	10	10	10	5	10	10	10	5	99	99	10	99	10	10	10	10	10		10
HA 5																			
n	10	10	10	9	10	9	7	11	6	6	6	5	7	5	2	2	2	4	
Mean	3,69	3,39	3,30	2,97	3,32	3,29	3,19	3,16	3,27	3,25	3,32	3,10	3,33	4,14	5,05	4,90	5,85	4,53	
SD	0,48	0,37	0,39	0,45	0,40	0,39	0,21	0,34	0,39	0,24	0,34	0,47	0,44	0,72	0,35	0,57	0,21	0,39	
NV A%	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	10	10	10	99	99	99	5	

Tabelle 59

Kreatinin im Serum (mg%)

nhpa	Austausch				Stunden nach dem letzten Austausch								Tage nach dem Austausch					
	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	9d
VI	0,93	0,95	0,89	0,85	0,85	0,87	0,83	0,79			0,83		0,79	0,75	0,83			0,79
VII	0,97	0,75	0,68	0,73	0,73	0,79	0,95	0,99					1,21	1,19	1,12		1,19	1,12
VIII	0,97	1,05			0,97	0,93	0,97	0,87					0,87	0,78	0,72	0,80	0,78	0,83
IX	0,98	1,08	1,13	1,21	1,15		1,23	0,98					1,15	1,04		1,00		
X	0,99	0,87	0,78	0,87		0,85	0,80	0,90					0,94	0,92	1,17			
XI	1,04	0,96	0,92		0,88	0,86	0,80	0,80								0,96		
XII	0,78	0,82	0,82	0,82	0,86	0,86	0,91	0,97	0,95	1,01	1,07	1,10	1,22			1,28	1,14	
XIII	0,78	0,82	0,74	0,82	0,78	0,97	0,97	0,93	1,03	0,99	0,99	1,10	0,95	0,95	0,95	0,91		
n	8	8	7	6	7	7	8	8	2	2	3	2	7	6	5	5	3	3
Mean	0,93	0,91	0,85	0,88	0,89	0,88	0,93	0,90	0,99	1,00	0,96	1,10	1,02	0,94	0,96	0,99	1,04	0,91
SD	0,10	0,12	0,15	0,17	0,14	0,06	0,14	0,08	0,06	0,01	0,12	0,0	0,17	0,16	0,19	0,18	0,22	0,18
NV A%	10	10	10	10	10	10	10	5	99	99	10	99	5	10	10	10	10	10

HA	5	0	I	II	III	1h	2h	4h	6h	9h	12h	15h	18h	1d	2d	3d	4d	5d	7d	8d
2		0,86	0,68	0,66	0,75	0,62	0,57	0,95	0,70											
3		0,74	0,80	0,74	0,76	0,76	0,76	0,72	0,68					0,66	0,62			0,66		
4		0,87	0,91	0,87		0,76	0,74	0,64	0,58					0,62	0,66	0,72		0,72	0,66	
5		0,78	0,78	0,70	0,65	0,68	0,70	0,63	0,53					0,59	0,68					0,72
6		0,89	0,78	0,70	0,66	0,64	0,64	0,60	0,54	0,56	0,56	0,62	0,64				0,76			
7		0,93	0,78	0,78	0,78	0,74	0,84		0,70	0,67	0,74	0,74	0,70	0,76			0,76		0,80	
9		0,85	0,81	0,75	0,72	0,68			0,66	0,68	0,66	0,68	0,70	0,64						0,79
10		0,85	0,87	0,79	0,79	0,75	0,79		0,66	0,68	0,63	0,68							0,94	0,87
11		0,83	0,83	0,89	0,85	0,85	0,89	0,64	0,72	0,62	0,70	0,70	0,68	0,66	0,81	0,81				
12		0,71	0,60	0,58	0,67	0,58	0,64	0,41	0,23	0,46	0,55	0,53	0,48							0,69
n	10	10	10	9	10	9	7	10	6	6	6	5	6	6	4	2	2	2	2	4
Mean	0,83	0,78	0,75	0,74	0,71	0,73	0,66	0,60	0,61	0,64	0,66	0,64	0,66	0,66	0,69	0,77	0,76	0,69	0,87	0,77
SD	0,07	0,09	0,09	0,07	0,08	0,10	0,16	0,15	0,09	0,08	0,07	0,09	0,09	0,06	0,08	0,06	0,00	0,04	0,10	0,08
NV A%	10	10	10	10	10	10	0,5	10	10	10	10	10	10	10	10	99	99	99	99	10

Tabelle 60

Urinproduktion (ml/kg)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI		16,4	24,5	13,7	2	2,8	10,3	6,1	6,1
VII	2,0	4,2	1,7	14,9	3	3,0	6,1	8,2	10,6
VIII	3,0	3,3	6,6		4		0,9	0,8	1,6
IX	0,7	3,0	3,4	11,1	5		3,6	0,3	1,2
X	0,8	3,6	4,2	15,0	6	1,3	4,8	11,1	3,3
XI	4,6	7,4	10,3	5,7	7	1,6	1,2	2,5	3,1
XII	0,5	1,1		3,3	9	0,4	3,8	8,7	4,8
XIII		0,7	0,9	1,8	10	0,7	4,1	2,9	
					11	0,4	4,4	5,8	9,6
					12	0,7	11,9	5,5	4,2
n	6	8	7	7	n	8	10	10	9
Median	1,4	3,45	4,2	11,1	Median	1,0	4,25	5,65	4,2

Tabelle 61

Natrium im Urin (mval/l)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	87	130	120	118	2	23	89	107	109
VII	20	58	92	71	3	16	137	148	152
VIII	31	132	131		4		84	54	99
IX	43	68	102	114	5		44	46	68
X		31	70	102	6	6	56	94	106
XI	46	60	62	61	7	104	26		118
XII	6	5	28	14	9	44	116	120	124
XIII		22	25	26	10		84	92	
					11		76	80	96
					12	52	104	128	124
n	6	8	8	7	n	6	10	9	9
Median	37	59	81	71	Median	34	84	94	109

Tabelle 62

Kalium im Urin (mval/l)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	133	48	19	27	2	82	71	35	22
VII	103	63	33	20	3	103	60	28	26
VIII	99	71	30		4		164	185	140
IX	148	124	66	34	5		117	139	140
X		113	90	57	6	109	63	30	26
XI	62	49	35	38	7	92	130		89
XII	75	165	60	105	9	245	45	41	53
XIII		91	45	51	10		100	112	
					11		63	66	54
					12	140	39	44	74
n	6	8	8	7	n	6	10	9	9
Median	101	81	40	38	Median	106	67	44	54

Tabelle 63

Natrium/Kalium-Quotient im Urin na/k

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI	0,66	2,69	6,49	4,37	2	0,28	1,25	3,10	5,07
VII	0,19	0,93	2,79	3,49	3	0,16	2,28	5,38	5,85
VIII	0,32	1,86	4,37		4		0,05	0,30	0,71
IX	0,29	0,55	1,55	3,35	5		0,38	0,33	0,48
X		0,27	0,78	1,79	6	0,05	0,90	3,12	4,08
XI	0,74	1,22	1,79	1,61	7	1,13	0,20		1,33
XII	0,08	0,03	0,47	0,13	9	0,18	2,58	2,93	2,34
XIII		0,24	0,56	0,51	10		0,84	0,82	
					11		1,21	1,21	1,78
					12	0,37	2,67	2,94	1,66
n	6	8	8	7	n	6	10	9	9
Median	0,30	0,74	1,67	1,79	Median	0,23	1,06	2,93	1,78

Tabelle 64

Glomeruläre Filtrationsrate GFR = Endogene Kreatininclearance C_{Kr} (ml/min)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	I	II		0	I	II	III
VI		37,9	22,8	26,6	2	45,4	159,6	27,7	26,8
VII	81,9	74,8	50	29,8	3	67,3	75,7	37,6	27,6
VIII	192	125,4			4		64,6	65,8	
IX	90,2	164,8	88,9	83,2	5		78,1	10,1	42,2
X		151,4	112,6	62,1	6	35,4	108,4	90,9	16,2
XI	49,9	85,9	55,4		7	51,5	126		77,5
XII	23,3	45,4		59,2	9	18,6	34,3	43,8	31
XII		13,8	6,9	13,7	10		88,1	61,9	
n	5	8	6	6	11		37,1	46,5	61
Median	90,2	80,4	52,7	44,5	12	35,2	148,5	41,7	61,1
					n	6	10	9	8
					Median	40,4	83,1	43,8	36,6

Tabelle 65

Endogene Kreatininclearance C_{Kr} (ml/min x m²)

nhpa	Austausch				HA 5	Austausch			
	0	I	II	III		0	I	II	III
VI		51,9	31,2	36,4	2	59	207,3	36	34,8
VII	109,2	99,7	66,7	39,7	3	90,9	102,3	50,8	37,3
VIII	295,4	192,2			4		81,8	83,3	
IX	123,6	225,8	121,8	114	5		116,6	15,1	63
X		256,6	190,8	105,3	6	60	183,7	154,1	27,5
XI	66,5	114,5	73,9		7	79,2	193,8		119,2
XII	35,8	69,8		91,1	9	31,5	58,1	74,2	52,5
XIII		24,6	12,3	24,5	10		135,5	95,2	
					11		62,9	78,8	103,4
					12	51,8	218,4	61,3	89,9
n	5	8	6	6	n	6	10	9	8
Median	109,2	107,1	70,3	65,4	Median	59,5	125,5	74,2	57,8

Tabelle 66

Renale nhpa-Clearance C_{nhpa} (ml/min)

	0	Austausch		
		I	II	III
VI		0,30	0,38	0,23
VII		0,09	0,03	0,28
VIII		0,06	0,12	
IX		0,18	0,16	0,24
X		0,04	0,02	0,07
XI		0,12	0,20	0,16
XII		0,13		0,23
XIII		0,02	0,03	0,05
n		8	7	7
Median		0,11	0,12	0,23

7.3. Abkürzungen

SFH	stromafreies Hämoglobin
HA 5	5%ige Humanalbuminlösung
Hb	Hämoglobin (g%)
Hkt	Hämatokrit (%)
P ₅₀	Halbsättigungsdruck (mmHg)
COP	Kolloidosmotischer Druck (mmHg)
ZVD	Zentralvenöser Druck (mmHg)
MAP	Arterieller Mitteldruck (mmHg)
PMAP	Pulmonalarterieller Mitteldruck
PCWP	Pulmonalkapillardruck (mmHg)
HZV	Herzzeitvolumen (l/min)
CI	Herzindex (l/min x m ²)
HR	Herzfrequenz (Schläge/min)
SV	Schlagvolumen (ml)
SVI	Schlagvolumenindex (ml/m ²)
TSR	Totaler peripherer Gefäßwiderstand (dyn x sec/cm ⁵)
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn x sec/cm ⁵)
LVSWI	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (kg x m/m ²)
RVSWI	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (kg x m/m ²)
RPP	Rate-pressure-product (mmHg/min)
p _a O ₂	Arterieller O ₂ -Partialdruck (mmHg)
p _v O ₂	Gemischtvenöser O ₂ -Partialdruck (mmHg)
p _a CO ₂	Arterieller CO ₂ -Partialdruck (mmHg)
p _v CO ₂	Gemischtvenöser CO ₂ -Partialdruck (mmHg)
pH _a	Arterieller pH-Wert
pH _v	Gemischtvenöser pH-Wert
BE	Base excess (mmol/l)
C _a O ₂	arterieller O ₂ -Gehalt (Vol%)
C _v O ₂	gemischtvenöser O ₂ -Gehalt (Vol%)
avDO ₂	arterio-venöse O ₂ -Gehaltsdifferenz (Vol%)
O ₂ -av	O ₂ -availability (ml/min x m ²)
VO ₂	O ₂ -Verbrauch (ml/min x m ²)
O ₂ -X	O ₂ -Extraktionsrate (%)
S _v O ₂	gemischtvenöse O ₂ -Sättigung

Die Indizes "VB", "Ery", "Pl" bedeuten jeweils den Anteil der betreffenden Größe im Vollblut, des erythrozytären Hb bzw. im Plasma

K_{El} Plasma-Eliminationskonstante von "nhpa"
 $T_{1/2}$ Plasma-Halbwertszeit von "nhpa"
 VD Verteilungsvolumen von "nhpa"
 Cl Plasma-Clearance von "nhpa"
 C_{Kr} endogene Kreatininclearance
 C_{nhpa} Urin-nhpa-Clearance

7.4. Formeln

Mitteldruck MAP bzw. PMAP = $p_d + 1/3(p_s - p_d)$
 Körperoberfläche KOF = $0,112 \times (\text{Körpergewicht in kg})^{2/3}$
 $SV = HZV/HR$
 $SVI = CI/HR$
 $TSR = (MAP - ZVD)/HZV \times 80$
 $PVR = (PMAP - PCWP)/HZV \times 80$
 $LVS WI = (MAP - ZVD) \times SVI \times 0,0136$
 $RVS WI = (PMAP - PCWP) \times SVI \times 0,0136$
 $RPP = \text{systol.art.Blutdruck} \times \text{Herzfrequenz}$
 $Hb \text{ Ery} = Hb \text{ Ges} - Hb \text{ Pl}$
 $avDO_2 = C_aO_2 - C_vO_2$
 $C_{O_2} \text{ Ery} = C_{O_2} \text{ VB} - C_{O_2} \text{ Pl}$
 $O_2\text{-av} = CI \times C_aO_2 \times 10$
 $O_2\text{-av Ery} = O_2\text{-av VB} - O_2\text{-av Pl}$
 $\dot{V}O_2 = CI \times avDO_2 \times 10$
 $\dot{V}O_2 \text{ Ery} = \dot{V}O_2 \text{ VB} - \dot{V}O_2 \text{ Pl}$
 $O_2\text{-X} = avDO_2/C_aO_2 \times 100$
 $S_vO_2 = C_vO_2/C_aO_2 \times 100$